

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 75 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Pomožna snov: 15,37 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2771 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravljenje ledvične bolezni pri bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba irbesartana pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Irbesartan BMS.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Irbesartan BMS ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan BMS bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih. (glejte poglavje 5.1).

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan BMS pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan BMS in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrični bolniki: Irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Irbesartan BMS varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonist angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), kar je več kot pri placebo.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebo.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pogosteje pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana, in pri 22% bolnikov v skupini s placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini.

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje.

Občasni: driska, dispepsija / zgaga

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost.

Občasni: bolečina v prsih

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje na področju spolnosti

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz spontanah poročil, zato je pogostnost teh neželenih učinkov neznana:

Bolezni živčevja:

Glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Tinitus

Bolezni prebavil:

Paragevzija

Bolezni sečil:

Oslabljeno delovanje ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Bolezni kože in podkožja:

Levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Presnovne in prehranske motnje:

Hiperkaliemija

Bolezni imunskega sistema:

Preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Pediatrični bolniki: Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3 tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni dogodki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Irbesartan BMS niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila
oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina

II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan BMS na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Irbesartan BMS. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim intravenskim odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji – "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Irbesartan BMS na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Irbesartan BMS (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan BMS od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno

prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebo in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebo ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebo kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravljenja z irbesartanom BMS na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom - "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebo ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravljenja z irbesartanom BMS je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoenzim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili

nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ^{14}C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
koloidni hidratirani silicijev dioksid
predgelirani koruzni škrob
poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami: 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 28 tabletami: 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 56 tabletami: 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 98 tabletami: 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle s 56 x 1 tableto: 7 perforiranih pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek z 8 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/375/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 150 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožna snov: 30,75 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2772 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravljenje ledvične bolezni pri bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba irbesartana pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Irbesartan BMS.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Irbesartan BMS ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan BMS bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih. (glejte poglavje 5.1).

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan BMS pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan BMS in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrični bolniki: Irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Irbesartan BMS varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), kar je več kot pri placebo.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebo.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pogosteje pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana, in pri 22% bolnikov v skupini s placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini.

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje.

Občasni: driska, dispepsija / zgaga

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost.

Občasni: bolečina v prsih

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje na področju spolnosti

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz spontanah poročil, zato je pogostnost teh neželenih učinkov neznana:

Bolezni živčevja:

Glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Tinitus

Bolezni prebavil:

Paragevzija

Bolezni sečil:

Oslabljeno delovanje ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Bolezni kože in podkožja:

Levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Artralgijska, mialgijska (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Presnovne in prehranske motnje:

Hiperkaliemija

Bolezni imunskega sistema:

Preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Pediatrični bolniki: Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3 tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni dogodki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Irbesartan BMS niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila
oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezo pot angiotenzina-II. Selekтивni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina

II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan BMS na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Irbesartan BMS. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim intravenskim odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji – "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Irbesartan BMS na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Irbesartan BMS (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan BMS od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno

prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebo in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravljenja z irbesartanom BMS na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom - "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravljenja z irbesartanom BMS je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoenzim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili

nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ^{14}C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
koloidni hidratirani silicijev dioksid
predgelirani koruzni škrob
poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami: 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 28 tabletami: 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 56 tabletami: 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 98 tabletami: 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle s 56 x 1 tableto: 7 perforiranih pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek z 8 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/375/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 300 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožna snov: 61,50 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2773 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravljenje ledvične bolezni pri bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba irbesartana pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Irbesartan BMS.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Irbesartan BMS ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan BMS bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih. (glejte poglavje 5.1).

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan BMS pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan BMS in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrični bolniki: Irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Irbesartan BMS varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonist angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), kar je več kot pri placebo.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebo.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pogosteje pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana, in pri 22% bolnikov v skupini s placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini.

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje.

Občasni: driska, dispepsija / zgaga

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost.

Občasni: bolečina v prsih

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje na področju spolnosti

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz spontanah poročil, zato je pogostnost teh neželenih učinkov neznana:

Bolezni živčevja:

Glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Tinitus

Bolezni prebavil:

Paragevzija

Bolezni sečil:

Oslabljeno delovanje ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Bolezni kože in podkožja:

Levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Artralgijska, mialgijska (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Presnovne in prehranske motnje:

Hiperkaliemija

Bolezni imunskega sistema:

Preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Pediatrični bolniki: Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3 tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni dogodki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Irbesartan BMS niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila
oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina

II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevnih odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan BMS na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Irbesartan BMS. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim terapevtskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji – "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Irbesartan BMS na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Irbesartan BMS (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan BMS od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno

prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebo in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravljenja z irbesartanom BMS na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom - "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravljenja z irbesartanom BMS je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoenzim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili

nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ^{14}C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
koloidni hidratirani silicijev dioksid
predgelirani koruzni škrob
poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami: 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 28 tabletami: 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 56 tabletami: 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle z 98 tabletami: 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami.
Škatle s 56 x 1 tableto: 7 perforiranih pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek z 8 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/375/011-015

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 75 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Pomožne snovi: 25,50 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2871 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravljenje ledvične bolezni pri bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba irbesartana pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Irbesartan BMS.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Irbesartan BMS ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan BMS bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan BMS pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan BMS in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrični bolniki: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Irbesartan BMS varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebo.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje.

Občasni: driska, dispepsija/ zgaga

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost.

Občasni: bolečina v prsih

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje na področju spolnosti

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz spontanah poročil, zato je pogostnost teh neželenih učinkov neznana:

Bolezni živčevja:

Glavobol.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Tinitus

Bolezni prebavil:

Paragevzija

Bolezni sečil:

Oslabljeno delovanje ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja:

Levkocitoklastični vaskulitis.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Artralgijska, mialgijska (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Presnovne in prehranske motnje:

Hiperkaliemija

Bolezni imunskega sistema:

preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Pediatrični bolniki: Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3 tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni dogodki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Irbesartan BMS niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila
oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selekтивni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina

II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan BMS na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Irbesartan BMS. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim terapevtskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Irbesartan BMS na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Irbesartan BMS (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan BMS od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno

prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebo in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravljenja z irbesartanom BMS na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom - "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravljenja z irbesartanom BMS je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoenzim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili

nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ^{14}C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 3000
karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami: 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami: 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami: 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami: 6 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami: 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto: 7 perforiranih pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek z 8 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/375/016-021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 150 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožne snovi: 51,00 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2872 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravljenje ledvične bolezni pri bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba irbesartana pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Irbesartan BMS.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Irbesartan BMS ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan BMS bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan BMS pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan BMS in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrični bolniki: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Irbesartan BMS varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonist angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebo.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje.

Občasni: driska, dispepsija/ zgaga

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost.

Občasni: bolečina v prsih

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje na področju spolnosti

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz spontanah poročil, zato je pogostnost teh neželenih učinkov neznana:

Bolezni živčevja:

Glavobol.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Tinitus

Bolezni prebavil:

Paragevzija

Bolezni sečil:

Oslabljeno delovanje ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja:

Levkocitoklastični vaskulitis.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Presnovne in prehranske motnje:

Hiperkaliemija

Bolezni imunskega sistema:

preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Pediatrični bolniki: Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3 tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni dogodki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Irbesartan BMS niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila
oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina

II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan BMS na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Irbesartan BMS. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim terapevtskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Irbesartan BMS na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Irbesartan BMS (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan BMS od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno

prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebo in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravljenja z irbesartanom BMS na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom - "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravljenja z irbesartanom BMS je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili

nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ^{14}C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 3000
karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami: 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami: 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami: 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami: 6 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami: 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto: 7 perforiranih pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek z 8 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/375/022-027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 300 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožne snovi: 102,00 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2873 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravljenje ledvične bolezni pri bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Irbesartan BMS ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočen vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba irbesartana pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Irbesartan BMS.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Irbesartan BMS ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan BMS bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan BMS pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan BMS pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan BMS in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza: to zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrični bolniki: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Irbesartan BMS varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Irbesartan BMS (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan BMS med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebo.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi. Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki ni bilo klinično pomembno.

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje.

Občasni: driska, dispepsija/ zgaga

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost.

Občasni: bolečina v prsih

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje na področju spolnosti

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz spontanah poročil, zato je pogostnost teh neželenih učinkov neznana:

Bolezni živčevja:

Glavobol.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Tinitus

Bolezni prebavil:

Paragevzija

Bolezni sečil:

Oslabljeno delovanje ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja:

Levkocitoklastični vaskulitis.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Artralgijska, mialgijska (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Presnovne in prehranske motnje:

Hiperkaliemija

Bolezni imunskega sistema:

preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Pediatrični bolniki: Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3 tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni dogodki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Irbesartan BMS niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila
oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina

II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3-6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan BMS na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7-10/3-6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Irbesartan BMS. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim terapevtskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Irbesartan BMS na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Irbesartan BMS (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan BMS od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno

prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil $\leq 135/85$ mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebo in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebo ($p = 0,024$) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebo kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $<1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravljenja z irbesartanom BMS na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom - "urinary albumin excretion rate"-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebo ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravljenja z irbesartanom BMS je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili

nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11-15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju ^{14}C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 3000
karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami: 1 pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami: 2 pretisna omota iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami: 4 pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami: 6 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami: 7 pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto: 7 perforiranih pretisnih omotov iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek z 8 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/375/028-033

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Cikel predajanja periodičnih poročil o varnosti zdravila Irbesartan BMS, je vezan na referenčno zdravilo KARVEA, dokler ni določeno drugače.

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 3.0, predstavljeni v modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in da deluje, preden da zdravilo v promet in toliko časa, kolikor bo zdravilo v uporabi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan BMS 75 mg tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje: irbesartan 75 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Irbesartan BMS 75 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 75 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan BMS 150 mg tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje: irbesartan 150 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Irbesartan BMS 150 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 150 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan BMS 300 mg tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje: irbesartan 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan BMS 300 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 300 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan BMS 75 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje: irbesartan 75 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tablet
84 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan BMS 75 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 75 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan BMS 150 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje: irbesartan 150 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tablet
84 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan BMS 150 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 150 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Irbesartan BMS 300 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje: irbesartan 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tablet
84 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan BMS 300 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan BMS 300 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

56 x 1 tablet:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan BMS 75 mg tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan BMS spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Irbesartan BMS preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Irbesartan BMS upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan BMS uporabljamo:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan BMS

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan BMS
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)

Zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan BMS jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravilo Irbesartan BMS običajno ne vpliva na delovanje drugih zdravil in obratno.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Irbesartan BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan BMS vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan BMS

Zdravilo Irbesartan BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan (dve tableti). Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg (štiri tablete) enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg (štiri tablete) enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Irbesartan BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravnih hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan BMS na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih, vendar pa njihova pogostnost ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan BMS

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan BMS 75 mg vsebuje 75 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koloidni hidrirani silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob in poloksamer 188.

Izgled zdravila Irbesartan BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan BMS 75 mg tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2771.

Irbesartan BMS 75 mg tablete so na voljo v pretisnih oмотih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Na voljo so tudi enodmerni pretisni omoti s 56 x 1 tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

Izdellovalec:

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

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan BMS 150 mg tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan BMS spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Irbesartan BMS preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Irbesartan BMS upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan BMS uporabljamo:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan BMS

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan BMS
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)

Zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan BMS jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravilo Irbesartan BMS običajno ne vpliva na delovanje drugih zdravil in obratno.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Irbesartan BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan BMS vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan BMS

Zdravilo Irbesartan BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg (dve tableti) enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg (dve tableti) enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Irbesartan BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravnih hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan BMS na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih, vendar pa njihova pogostnost ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan BMS

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan BMS 150 mg vsebuje 150 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratirani silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob in poloksamer 188.

Izgled zdravila Irbesartan BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan BMS 150 mg tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2772.

Irbesartan BMS 150 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

Izdelovalec:

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

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

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

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

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan BMS 300 mg tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan BMS spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Irbesartan BMS preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Irbesartan BMS upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan BMS uporabljamo:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan BMS

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan BMS
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)

Zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan BMS jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (**ali bi lahko zanosili**). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravilo Irbesartan BMS običajno ne vpliva na delovanje drugih zdravil in obratno.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Irbesartan BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan BMS vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan BMS

Zdravilo Irbesartan BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Irbesartan BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravnih hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan BMS na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih, vendar pa njihova pogostnost ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan BMS

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan BMS 300 mg vsebuje 300 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koloidni hidrirani silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob in poloksamer 188.

Izgled zdravila Irbesartan BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan BMS 300 mg tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2773.

Irbesartan BMS 300 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Na voljo so tudi enodmerni pretisni omoti s 56 x 1 tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

Izdelovalec:

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

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

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

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

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan BMS 75 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan BMS spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Irbesartan BMS preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Irbesartan BMS upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan BMS uporabljamo:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan BMS

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan BMS
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)

Zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan BMS jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (**ali bi lahko zanosili**). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravilo Irbesartan BMS običajno ne vpliva na delovanje drugih zdravil in obratno.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Irbesartan BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan BMS vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan BMS

Zdravilo Irbesartan BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan (dve tableti). Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg (štiri tablete) enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg (štiri tablete) enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Irbesartan BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravnih hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan BMS na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih, vendar pa njihova pogostnost ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan BMS

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan BMS 75 mg vsebuje 75 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000 in karnauba vosek.

Izgled zdravila Irbesartan BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan BMS 75 mg filmsko obložene tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2871.

Irbesartan BMS 75 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

Izdelovalec:

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

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan BMS 150 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan BMS spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Irbesartan BMS preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Irbesartan BMS upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan BMS uporabljamo:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan BMS

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan BMS
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)

Zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan BMS jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravilo Irbesartan BMS običajno ne vpliva na delovanje drugih zdravil in obratno.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Irbesartan BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan BMS vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan BMS

Zdravilo Irbesartan BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg (dve tableti) enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg (dve tableti) enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Irbesartan BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravnih hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan BMS na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih, vendar pa njihova pogostnost ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan BMS

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan BMS 150 mg vsebuje 150 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000 in karnauba vosek.

Izgled zdravila Irbesartan BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan BMS 150 mg filmsko obložene tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2872.

Irbesartan BMS 150 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

Izdelovalec:

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

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

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

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

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Irbesartan BMS 300 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Irbesartan BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Irbesartan BMS
3. Kako jemati zdravilo Irbesartan BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Irbesartan BMS
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IRBESARTAN BMS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Irbesartan BMS spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin-II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Irbesartan BMS preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Irbesartan BMS upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan BMS uporabljamo:

- za zdravljenje povečanega krvnega tlaka (primarne hipertenzije).
- za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Ne jemljite zdravila Irbesartan BMS

- če ste **alergični na** (preobčutljivi za) irbesartan ali katerikoli sestavino zdravila Irbesartan BMS
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan BMS se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)

Zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Irbesartan BMS

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od naslednjega nanaša na vas:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan BMS jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (**ali bi lahko zanosili**). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravilo Irbesartan BMS običajno ne vpliva na delovanje drugih zdravil in obratno.

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

- dodatke kalija
- nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
- zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
- zdravila, ki vsebujejo litij

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Jemanje zdravila Irbesartan BMS skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS prekinete še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Irbesartan BMS ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan BMS ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan BMS ni priporočljivo. Če nameravate dojit, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan BMS vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati s svojim zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Irbesartan BMS

Zdravilo Irbesartan BMS vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IRBESARTAN BMS

Pri jemanju zdravila Irbesartan BMS natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan BMS je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan BMS lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan BMS jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

- **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**
Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Irbesartan BMS, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci ne smejo jemati zdravila Irbesartan BMS

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Irbesartan BMS ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan BMS

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Irbesartan BMS neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Irbesartan BMS takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pri vsaj 1 od 10 bolnikov ali več

pogosti: pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 bolnikov

občasni: pri vsaj 1 od 1.000 in manj kot 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Irbesartan BMS, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Zelo pogosti: če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje vrednosti kalija v krvi.
- Pogosti: omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
- Občasni: hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan BMS na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih, vendar pa njihova pogostnost ni znana. Ti neželeni učinki so: glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic in vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IRBESARTAN BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan BMS

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan BMS 300 mg vsebuje 300 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000 in karnauba vosek.

Izgled zdravila Irbesartan BMS in vsebina pakiranja

Irbesartan BMS 300 mg filmsko obložene tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2873.

Irbesartan BMS 300 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56, 84 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Velika Britanija

Izdelovalec:

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

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

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

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

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet