

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 75 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: 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

Zdravilo Irbesartan Zentiva je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije. Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan Zentiva (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 priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni. Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan Zentiva 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 poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Irbesartan Zentiva pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

Sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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 Zentiva.

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 Zentiva ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan Zentiva bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan Zentiva 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 nebelcih. (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemija: Zdravilo Irbesartan Zentiva lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 (glejte poglavje 4.5). 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 prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: 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).

Pomožne snovi:

Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

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 Zentiva 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 Zentiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

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 antagonist 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.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

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 Plodnost, 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, oligohidramnij, 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 Zentiva med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

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 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.

Pediatrična populacija:

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 učinki: 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 kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [prilogi V](#).

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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva. 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.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim titracijskimi 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 Zentiva na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebo. 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 Zentiva (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan Zentiva od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placebo, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 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) zdravila Irbesartan Zentiva 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 zdravila Irbesartan Zentiva je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetih 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.

Linearnost/nelinearnost

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.

Izločanje

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.

Pediatrična populacija

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 jukstaklomerulnih 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.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

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 v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 28 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 98 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 x 1 tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/376/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 20. januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 150 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: 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

Zdravilo Irbesartan Zentiva je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan Zentiva (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 priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni. Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan Zentiva 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 poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Irbesartan Zentiva pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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 Zentiva.

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 Zentiva ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan Zentiva bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan Zentiva 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 nebelcih. (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemija: Zdravilo Irbesartan Zentiva lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 (glejte poglavje 4.5). 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 prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: 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).

Pomožne snovi:

Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

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 Zentiva 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 Zentiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

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 antagonist 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.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

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 Plodnost, 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, oligohidramnij, 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 Zentiva med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

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 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.

Pediatrična populacija

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 učinki: 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 kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [prilogi V](#).

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 Zentiva 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 priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva. 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.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim titracijskimi 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 Zentiva na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebo. 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 Zentiva (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan Zentiva od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placebo, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 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) zdravila Irbesartan Zentiva 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 zdravila Irbesartan Zentiva je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetih 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.

Linearnost/nelinearnost

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.

Izločanje

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.

Pediatrična populacija

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 jukstaklomerulnih 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 jukstaklomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

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 v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 28 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 98 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 x 1 tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek.

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/376/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 20. januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 300 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: 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

Zdravilo Irbesartan Zentiva je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije. Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan Zentiva (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 priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni. Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan Zentiva 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 poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Irbesartan Zentiva pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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 Zentiva.

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 Zentiva ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan Zentiva bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan Zentiva 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 nebelcih. (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemija: Zdravilo Irbesartan Zentiva lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 (glejte poglavje 4.5). 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 prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: 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).

Pomožne snovi:

Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

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 Zentiva 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 Zentiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

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 antagonist 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.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

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 Plodnost, 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, oligohidramnij, 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 antagonistom angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan Zentiva med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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. Prekinitvev 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 placebo kontroliranih preskušanih, 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*
Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost
Občasni: bolečine v prsih

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 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.

Pediatrična populacija

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 učinki: 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 kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [prilogi V](#).

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 Zentiva 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 priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva. 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 temnopolnih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

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

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi 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 Zentiva na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebo. 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 Zentiva (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan Zentiva od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placebo, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 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 meja 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) zdravila Irbesartan Zentiva 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 zdravila Irbesartan Zentiva je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (< 30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi ¹⁴C 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.

Linearnost/nelinearnost

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. Prilaganje 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. Prilaganje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

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.

Pediatrična populacija

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 jukstaklomerulnih 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 jukstaklomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

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 v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 28 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 98 tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 x 1 tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek.

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/376/011-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 75 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 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

Zdravilo Irbesartan Zentiva je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije. Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan Zentiva (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 priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni. Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan Zentiva 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 poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Irbesartan Zentiva pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1). Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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 Zentiva.

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 Zentiva ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan Zentiva bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan Zentiva 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).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemija: Zdravilo Irbesartan Zentiva lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 (glejte poglavje 4.5). 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 prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: 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).

Pomožne snovi:

Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

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 Zentiva 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 Zentiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

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 antagonist 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.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

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 Plodnost, 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, oligohidramnij, 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 antagonistom angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan Zentiva med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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. Prekinitiv zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,9%). 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 placebo.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebo kontroliranih preskušanih, 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

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.

Pediatrična populacija

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 učinki: 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 kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [prilogi V](#).

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 Zentiva 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 priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva. 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 temnopolnih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

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

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi 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 Zentiva na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebo. 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 Zentiva (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan Zentiva od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placebo, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 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) zdravila Irbesartan Zentiva 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 zdravila Irbesartan Zentiva je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi ¹⁴C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetih 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.

Linernost/nelinearnost

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. Prilaganje 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. Prilaganje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

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.

Pediatrična populacija

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.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

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 v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek .

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/376/016-021
EU/1/06/376/034-035

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 20. januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 150 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 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

Zdravilo Irbesartan Zentiva je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije. Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan Zentiva (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 priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan Zentiva 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 poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Irbesartan Zentiva pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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 Zentiva.

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 Zentiva ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan Zentiva bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan Zentiva 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).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemija: Zdravilo Irbesartan Zentiva lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

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

Pomožne snovi:

Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

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 Zentiva 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 Zentiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

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 antagonist 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.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

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 Plodnost, 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, oligohidramnij, 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 Zentiva med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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. Prekinitiv 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 placebo.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanih, 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

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.

Pediatrična populacija

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 učinki: 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 kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [prilogi V](#).

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 Zentiva 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 priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva. 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.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi 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 Zentiva na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebo. 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 Zentiva (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan Zentiva od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placebo, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 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) zdravila Irbesartan Zentiva 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 zdravila Irbesartan Zentiva je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi ¹⁴C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetih 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.

Linearnost/nelinearnost

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. Prilaganje 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. Prilaganje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

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.

Pediatrična populacija

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 jukstaklomerulnih 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 jukstaklomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

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 v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek .

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/376/022-027
EU/1/06/376/036-037

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 20. januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 300 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 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

Zdravilo Irbesartan Zentiva je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije. Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbesartan Zentiva (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 priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni. Koristi zdravljenja z zdravilom Irbesartan Zentiva 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 poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Irbesartan Zentiva pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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 Zentiva.

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 Zentiva ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Irbesartan Zentiva bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbesartan Zentiva 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).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): dvojna blokada RAAS s kombinacijo zdravila Irbesartan Zentiva in aliskirena ni priporočljiva, ker obstaja večje tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in spremembe delovanja ledvic. Uporaba zdravila Irbesartan Zentiva v kombinaciji z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.5).

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemija: Zdravilo Irbesartan Zentiva lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 (poglavje 4.5). 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 prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: 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).

Pomožne snovi:

Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

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 Zentiva 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 Zentiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

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 antagonist 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.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal C_{max} repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

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 Plodnost, 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, oligohidramnij, 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 antagonistom angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Irbesartan Zentiva med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Irbesartan Zentiva 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.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost:

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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. Prekinitvev 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 placebo.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebo kontroliranih preskušanih, 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Neznana: artralgiya, mialgiya (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

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.

Pediatrična populacija

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 učinki: 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 kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V.**

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 Zentiva 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 priporočen odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Irbesartan Zentiva 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 Zentiva. 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.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi 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 Zentiva 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 Zentiva (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbesartan Zentiva od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placebo, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 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) zdravila Irbesartan Zentiva 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 zdravila Irbesartan Zentiva je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študiji ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi ¹⁴C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetih 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.

Linearnost / nelinearnost

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.

Izločanje

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.

Pediatrična populacija

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 jukstaklomerulnih 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 jukstaklomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih teles, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

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 v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.
Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek .

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/06/376/028-033
EU/1/06/376/038-039

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 20. januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francija

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francija

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Irbesartan Zentiva 75 mg tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 75 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet

28 tablet

56 tablet

56 x 1 tableta

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

EU/1/06/376/001 - 14 tablet
EU/1/06/376/002 - 28 tablet
EU/1/06/376/003 - 56 tablet
EU/1/06/376/004 - 56 x 1 tableta
EU/1/06/376/005 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Zentiva 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 75 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s.

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 tableta:

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

Irbesartan Zentiva 150 mg tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 150 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet

28 tablet

56 tablet

56 x 1 tableta

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

EU/1/06/376/006 - 14 tablet
EU/1/06/376/007 - 28 tablet
EU/1/06/376/008 - 56 tablet
EU/1/06/376/009 - 56 x 1 tableta
EU/1/06/376/010 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Zentiva 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 150 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s.

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 tableta:

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

Irbesartan Zentiva 300 mg tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet

28 tablet

56 tablet

56 x 1 tableta

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

EU/1/06/376/011 - 14 tablet
EU/1/06/376/012 - 28 tablet
EU/1/06/376/013 - 56 tablet
EU/1/06/376/014 - 56 x 1 tableta
EU/1/06/376/015 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Zentiva 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 300 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s.

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 tableta:

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

Irbesartan Zentiva 75 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 75 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

EU/1/06/376/016 - 14 tablet
EU/1/06/376/017 - 28 tablet
EU/1/06/376/034 - 30 tablet
EU/1/06/376/018 - 56 tablet
EU/1/06/376/019 - 56 x 1 tableta
EU/1/06/376/020 - 84 tablet
EU/1/06/376/035 - 90 tablet
EU/1/06/376/021 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Zentiva 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 75 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s.

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

30 - 56 x 1 - 90 tablet:

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

Irbesartan Zentiva 150 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 150 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 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**

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

EU/1/06/376/022 - 14 tablet
EU/1/06/376/023 - 28 tablet
EU/1/06/376/036 - 30 tablet
EU/1/06/376/024 - 56 tablet
EU/1/06/376/025 - 56 x 1 tableta
EU/1/06/376/026 - 84 tablet
EU/1/06/376/037 - 90 tablet
EU/1/06/376/027 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Irbesartan Zentiva 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 150 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s.

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

30 - 56 x 1 - 90 tablet:

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

Irbesartan Zentiva 300 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

EU/1/06/376/028 - 14 tablet
EU/1/06/376/029 - 28 tablet
EU/1/06/376/038 - 30 tablet
EU/1/06/376/030 - 56 tablet
EU/1/06/376/031 - 56 x 1 tableta
EU/1/06/376/032 - 84 tablet
EU/1/06/376/039 - 90 tablet
EU/1/06/376/033 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Irbesartan Zentiva 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Zentiva 300 mg tablete
irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s.

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

30 - 56 x 1 - 90 tablet:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
Irbesartan Zentiva 75 mg tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali 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 opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Zentiva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva upočasnjuje delovanje ledvic.

Zdravilo Irbesartan Zentiva uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje visokega 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 Zentiva

Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva

- če ste **alergični** na irbesartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Zentiva se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Irbesartan Zentiva se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan Zentiva 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 se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.

- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva".

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Irbesartan Zentiva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

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
- repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Zentiva ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Zentiva 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

Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan Zentiva 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.

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Zentiva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Način uporabe

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Zentiva

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 to zdravilo 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 Zentiva takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

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

- Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic, lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
- Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan Zentiva na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Roka uporabnosti zdravila izteče 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. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Zentiva

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan Zentiva 75 mg vsebuje 75 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratirani silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob in poloksamer 188. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Irbesartan Zentiva in vsebina pakiranja

Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 75 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:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

Izdelovalec:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francija

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francija

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo
Irbesartan Zentiva 150 mg tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- 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, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Zentiva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan Zentiva uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje visokega 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 Zentiva

Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva

- če ste **alergični** na irbesartan ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Zentiva se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Irbesartan Zentiva se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan Zentiva 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 se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva".

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Irbesartan Zentiva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

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
- repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Zentiva ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Zentiva 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

Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan Zentiva 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.

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Zentiva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan Zentiva je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan Zentiva lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan Zentiva 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 boleznij 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.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Zentiva

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 to zdravilo 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 Zentiva takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

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

- Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
- Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan Zentiva na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Roka uporabnosti zdravila se izteče 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. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Zentiva

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan Zentiva 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. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Irbesartan Zentiva in vsebina pakiranja

Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 150 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:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

Izdelovalec:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francija

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francija

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo
Irbesartan Zentiva 300 mg tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- 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 opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Zentiva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva upočasnjuje delovanje ledvic.

Zdravilo Irbesartan Zentiva uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje visokega 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 Zentiva

Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva

- če ste **alergični** na irbesartan ali katerokoli sestavino tega zdravila
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Zentiva se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Irbesartan Zentiva se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan Zentiva 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 se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva".

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Irbesartan Zentiva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

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
- repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Zentiva ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Zentiva 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

Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan Zentiva 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.

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Zentiva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Zentiva

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 Zentiva 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 Zentiva takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

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

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

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

- Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
- Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan Zentiva na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Irbesartan Zentiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Roa uporabnosti zdravila se izteče 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. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Zentiva

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan Zentiva 300 mg vsebuje 300 mg irbesartana.
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratirani silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob in poloksamer 188. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Irbesartan Zentiva in vsebina pakiranja

Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

Izdelovalec:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francija

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francija

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo
Irbesartan Zentiva 75 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- 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 opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Zentiva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan Zentiva uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje visokega 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 Zentiva

Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva

- če ste **alergični** na irbesartan ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Zentiva se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Irbesartan Zentiva se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan Zentiva 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 se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**

- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva".

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Irbesartan Zentiva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

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
- repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Zentiva ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojit. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Irbesartan Zentiva 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

Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan Zentiva 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.

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Zentiva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Zentiva

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 to zdravilo 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 Zentiva takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

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

- Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
- Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan Zentiva na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče 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. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Zentiva

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan Zentiva 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. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Irbesartan Zentiva in vsebina pakiranja

Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 75 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

Izdelovalec:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francija

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francija

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144

PV-Cyprus@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

Navodilo za uporabo
Irbesartan Zentiva 150 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- 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 opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Zentiva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Irbesartan Zentiva uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- za zdravljenje visokega 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 Zentiva

Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva

- če ste **alergični** na irbesartan ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Zentiva se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Irbesartan Zentiva se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan Zentiva 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 se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.

- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva".

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Irbesartan Zentiva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

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
- repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Zentiva ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan Zentiva 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.

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Zentiva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Irbesartan Zentiva je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Irbesartan Zentiva lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Irbesartan Zentiva 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 boleznij 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.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Zentiva

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 Zentiva 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 Zentiva takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

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

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

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

- Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
- Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan Zentiva na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila Irbesartan Zentiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti se izteče 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. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Zentiva

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan Zentiva 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. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Irbesartan Zentiva in vsebina pakiranja

Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 150 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

Izdelovalec:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francija

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francija

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo
Irbesartan Zentiva 300 mg filmsko obložene tablete
irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- 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 opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo Irbesartan Zentiva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva upočasnjuje delovanje ledvic.

Zdravilo Irbesartan Zentiva uporabljamo pri odraslih bolnikih:

- 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 Zentiva

Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva

- če ste **alergični na irbesartan** ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Irbesartan Zentiva se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
- če imate **sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Irbesartan Zentiva se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko**
- če imate **težave z ledvicami**
- če imate **težave s srcem**
- če zdravilo Irbesartan Zentiva 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 se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.

- če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva".

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Irbesartan Zentiva

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo..

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmere in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe: Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Irbesartan Zentiva" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

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
- repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva ni priporočljiva. Zdravila Irbesartan Zentiva ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost, da bi zdravilo Irbesartan Zentiva 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.

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

Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Irbesartan Zentiva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Irbesartan Zentiva

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 to zdravilo 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 Zentiva takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:
zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov
občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

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

- Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
- Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Irbesartan Zentiva na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Irbesartan Zentiva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče 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. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Irbesartan Zentiva

- Zdravilna učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Irbesartan Zentiva 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. Prosimo glejte poglavje 2 »Zdravilo Irbesartan Zentiva vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Irbesartan Zentiva in vsebina pakiranja

Irbesartan Zentiva 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 Zentiva 300 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

Izdelovalec:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francija

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francija

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Češka

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

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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