

1.3.1.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Accord 75 mg filmsko obložene tablete
Irbesartan Accord 150 mg filmsko obložene tablete
Irbesartan Accord 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Pomožna snov: 25,36 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: 50,72 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: 101,44 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Tableta bele do belkaste barve, ovalne, bikonveksne oblike z vtisnjeno številko "I 75" na eni strani in gladka na drugi strani.

Filmsko obložena tableta

Tableta bele do belkaste barve, ovalne, bikonveksne oblike z vtisnjeno številko "I 150" na eni strani in gladka na drugi strani.

Filmsko obložena tableta

Tableta bele do belkaste barve, ovalne, bikonveksne oblike z vtisnjeno številko "I 300" na eni strani in gladka na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Irbesartan se uporablja pri odraslih osebah za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo se uporablja tudi za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 kot del režima zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavje 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 irbesartana enkrat na dan boljši 24-urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa pride v poštev uvedba zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in bolnikih, starejših od 75 let.

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

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom s sladkorno boleznijo 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 irbesartanom za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom s sladkorno boleznijo tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Okvara ledvic: Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi je treba pretehtati možnost uporabe manjšega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšan intravaskularni volumen: Izgubo volumna in/ali natrija je treba pred uporabo irbesartana odpraviti.

Okvara jeter: Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni kliničnih izkušenj.

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

Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost irbesartana pri otrocih od 0 do 18 let ni bila ugotovljena. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način dajanja zdravila

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: Pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen tekočin 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 je potrebno odpraviti, preden se uporabi zdravilo Irbesartan Accord.

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

Okvara ledvic in presaditev ledvic: Pri dajanju zdravila Irbesartan Accord bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu v primeru slabega delovanja ledvic. Glede uporabe irbesartana pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom s sladkorno boleznijo tipa 2 in boleznijo ledvic: V analizi, ki je bila opravljena pri raziskavi, v kateri so sodelovali bolniki z napredovalo ledvično boleznijo, učinki irbesartana tako na ledvične kot kardiovaskularne dogodke niso bili enakomerno razporejeni pri vseh podskupinah. Še zlasti so bili, kot kaže, manj ugodni pri ženskah in osebah, ki niso bile bele rase (glejte poglavje 5.1).

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

Litij: Sočasna uporaba zdravila Irbesartan Accord in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: Pri bolnikih, ki imajo stenozo aortne ali mitralne zaklopke 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 prek zaviranja sistema renin-angiotenzin, zato uporaba zdravila Irbesartan Accord ni priporočljiva.

Splošno: Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonistami 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 pretirano znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali možgansko kap.

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

Nosečnost: Zdravljenja z antagonistami 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 antagonistami angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistami 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 razširitvi uporabe zdravila za otroke do 16. leta, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

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

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 irbesartan varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Irbesartan Accord povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

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

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

Nesteroidna protivnetna zdravila: Ob sočasnem jemanju antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) (npr. selektivni zaviralci COX-2, acetilsalicilna kislina (> 3 g dnevno) in neselektivni NSAID), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Kot z zaviralci ACE lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje ravni 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, priporočljivo pa je tudi spremljanje delovanja ledvic po uvedbi sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: V kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka prek 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 prek 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, oligohidramniji,

zapravljena 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:

Ker podatki glede uporabe zdravila Irbesartan med dojenjem niso na voljo, jemanje zdravila ni priporočeno. Med dojenjem je priporočeno alternativno zdravljenje z natančneje ugotovljenimi varnostnimi profili, zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi metaboliti izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki so pokazali, da se irbesartan ali njegovi metaboliti izločajo v mleko doječih podgan (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost:

Pri odmerkih zdravila Irbesartan, ki so sprožili prve znake toksičnosti staršev, zdravilo ni imelo vpliva na plodnost zdravljenih podgan in njihovih mladičev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali stroji je treba 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 hipertenzivnih bolnikih z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5 % bolnikov (to je občasno), kar je več kot pri placebo.

Spodnja razpredelnica prikazuje neželene reakcije na 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. Izrazi, označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene reakcije, o katerih so naknadno poročali pri > 2 % diabetičnih hipertenzivnih bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, kar je več kot pri placebo.

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

Navedene so tudi neželene reakcije, o katerih so poročali po prihodu zdravila na tržišče in izhajajo iz spontanega poročila.

Bolezni imunskega sistema:

Ni znano: preobčutljivostne reakcije kot so angioedem, izpuščaj in koprivnica.

Presnovne in prehranske motnje:

Ni znano: hiperkaliemija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Ni znano: vertigo, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Ni znano: tinitus

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: zardevanje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Ni znano: disgevizija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Občasni: zlatenica

Ni znano: hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Bolezni kože in podkožja:

Ni znano: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina*

Ni znano: artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil:

Ni znano: oslABLJENO delovanje ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje na področju spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečina 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 % (t.j. zelo pogosto) 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 kreatin-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 pojavile naslednje neželene reakcije: glavobol (7,9 %), hipotenzija (2,2 %), omotica (1,9 %), kašelj (0,9 %). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5 %) in zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) pri 2 % otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z irbesartanom niso na voljo. Bolnika je treba 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 odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila
oznaka ATC C09C A04.

Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁).

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT₁). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki potekajo 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 pomembno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite presnovke. Za svoje delovanje irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak ob minimalni spremembi srčnega utripa. Znižanje krvnega tlaka je pri enkratnih dnevni odmerkih odvisno od odmerka in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih, večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150–300 mg ob najmanjšem odzivu (t.j. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju v povprečju 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 znižanje krvnega tlaka 60–70 % ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in najmanjši odziv po 24 urah kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek irbesartana na znižanje krvnega tlaka je viden po 1–2 tednih, največji učinek pa nastopi 4–6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se z dolgotrajno terapijo vzdržuje. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Povratnega zvišanja krvnega tlaka (»rebound« hipertenzije) 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 majhnega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže dodatno s placebom izravnano znižanje krvnega tlaka ob najmanjšem odzivu za 7–10/3–6 mmHg (sistolični/diastolični).

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

Na sečno kislino v serumu ali z urinom izločeno sečno kislinoirbesartan 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 otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let s hipertenzijo ali tveganjem zanjo (sladkorna bolezen, družinska anamneza hipertenzije). Po koncu 3-tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure) ob najmanjšem odzivu v primerjavi z izhodiščem znižal za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Korigirana povprečna sprememba diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) ob najmanjšem odzivu 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).

Bolniki z visokim krvnim tlakom s sladkorno boleznijo tipa 2 in 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 irbesartana na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom s sladkorno boleznijo tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0–3,0 mg, so raziskovali dolgotrajne učinke irbesartana (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek irbesartana 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 $\leq 135/85$ mmHg ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil izhodiščni 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 zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek, sestavljen iz podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične

bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33 % bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo z ledvicami povezan primarni opazovani dogodek 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 analizi posameznih komponent primarnega opazovanega dogodka, 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 kreatin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in bolniki črne rase, ki so predstavljale 32 % oziroma 26 % celotne preiskovane populacije, koristnost irbesartana za ledvice ni bila dokazana, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem opazovanem dogodku usodnih in neusodnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost neusodnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost neusodnih 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 neusodnih 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.

Študija "Učinki irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2)", je pokazala, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo 300 mg odmerka irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je bila dvojno slepa, s placebo kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, mikroalbuminurijo (30–300 mg/dan) in normalnim delovanjem ledvic (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $< 1,1$ mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) irbesartana 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 % od izhodiščne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Po potrebi so za doseganje ciljnega 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 s 300 mg odmerkom irbesartana (5,2 %) doseglo izid izražene proteinurije kot v placebo skupini (14,9 %) ali v skupini s 150 mg odmerkom irbesartana (9,7 %), kar kaže na 70 % relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebo ($p = 0,0004$) pri večjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerulne 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 irbesartana je bila regresija na normoalbuminurijo (< 30 mg/dan) pogostejša (34 %) kot v placebo skupini (21 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih, večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5–2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni očistek je 157–176 ml/min, ledvični pa 3–3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11–15 ur. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku odmerjanja enkrat na dan. Ob ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so opazili omejeno kopičenje irbesartana (< 20 %) v plazmi. 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.

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo tako prek žolča kot prek 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, v trajanju štirih tednov. 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.

Okvara ledvic: farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z okvaro ledvic ali tistih na hemodializi niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani.

Okvara jeter: pri bolnikih z blago do zmerno cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni. Raziskave pri bolnikih s hudo okvaro jeter 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 veliki 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 veliki 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 posledica hipotenzivnih učinkov zdravila, ki vodijo 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 hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaklomerulnih celic ni pomembna.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah moških in ženskih podgan celo peroralni odmerki irbesartana, ki povzročajo določeno mero toksičnosti staršev (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s smrtnostjo pri najvišjem odmerku, niso vplivali na plodnost in reprodukcijsko sposobnost. Študije niso pokazale nobenih pomembnih vplivov na število rumenih teles, vsadkov ali živih fetusov. Zdravilo Irbesartan ne vpliva na preživetje, razvoj ali reprodukcijo mladičev. Študije na živalih kažejo, da je v podganjih in kunčjih fetusih mogoče zaznati radioaktivno označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleku doječih podgan.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1

Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza E5 (E464)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

hipromeloza E5 (E464)
makrogol 400
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s/z 8, 14, 28, 30, 56, 64, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/11/00792/001-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 18.04.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.03.2019