

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

75-mg tablete so bele, eliptične, bikonveksne, filmsko obložene tablete, velikosti 5,2 mm x 10 mm, z oznako "I" na eni strani in oznako "75" na drugi strani.

150-mg tablete so bele, eliptične, bikonveksne, filmsko obložene tablete, velikosti 6,5 mm x 12,7 mm, z oznako "I" na eni strani in oznako "150" na drugi strani.

300-mg tablete so bele, eliptične, bikonveksne, filmsko obložene tablete, velikosti 8,2 mm x 16 mm, z oznako "I" na eni strani in oznako "300" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 kot sestavni del antihipertenzivne farmakoterapevtske terapije (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan. Z odmerkom 150 mg zdravila Irbesartan Actavis enkrat na dan je 24-urna urejenost krvnega tlaka praviloma boljša kot z odmerkom 75 mg. Vendar pride v poštev uvedba zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in bolnikih, starejših od 75 let.

Bolnikom, katerim 150 mg enkrat na dan ne zadošča, je treba odmerek zdravila Irbesartan Actavis povečati na 300 mg ali jim dodati druge antihipertenzive. Še zlasti je dokazano, da je mogoče aditivni učinek doseči z dodatkom diuretika, npr. hidroklorotiazida (glejte poglavje 4.5).

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je treba zdravljenje začeti s 150 mg irbesartana enkrat na dan in ga titrirati do 300 mg enkrat na dan, kar je prednostni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni. Ugotovitve o koristih irbesartana za ledvice pri hipertenzivnih sladkornih bolnikih tipa 2 temeljijo na študijah, v katerih je bil irbesartan uporabljen poleg drugih antihipertenzivov, ki so bili potrebni za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic: Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, pride v poštev manjši začetni odmerek (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter: Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Starejši bolniki: Pri bolnikih, starejših od 75 let, je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja z odmerkom 75 mg, vendar starejšim bolnikom odmerka po navadi ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija: varnost in učinkovitost irbesartana pri otrocih, starih 0 do 18 let, ni bila proučevana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar ni možno podati priporočila o odmerjanju.

Način uporabe:

Tableto je treba zaužiti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode). Vzeti jo je mogoče s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba zdravila Irbesartan Actavis 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

Zmanjšanje intravaskularnega volumna: bolnikom, ki so zaradi učinkovitega zdravljenja z diuretiki, prehranskega omejevanja soli, driske ali bruhanja hipovolemični in/ali imajo zmanjšano zalogo natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še zlasti po prvem odmerku. Takšna stanja je treba odpraviti pred uporabo zdravila Irbesartan Actavis.

Renovaskularna hipertenzija: bolnike z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine delujoče ledvice, ki dobivajo zdravila z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, bolj ogrožata huda hipotenzija in insuficienca ledvic. Tega pri irbesartanu sicer niso zabeležili, vendar je z antagonistami receptorjev angiotenzina II mogoče pričakovati podoben učinek.

Okvara ledvic in presaditev ledvice: med uporabo zdravila Irbesartan Actavis pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so priporočljive redne kontrole kalija in kreatinina v serumu. Izkušenj z uporabo irbesartana pri bolnikih, ki jim je bila pred kratkim presajena ledvica, ni.

Hipertenzivni bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 in ledvično boleznijo: v analizi, narejeni v okviru študije bolnikov z napredovalo ledvično boleznijo, učinki irbesartana na ledvične in kardiovaskularne dogodke niso bili enakomerni po vseh podskupinah. Še zlasti so se učinki izkazali za manj ugodne pri ženskah in ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov 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, antagonistov 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 antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija: tako kot med zdravljenjem z vsemi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z Irbesartan Actavis pojavi hiperkaliemija, zlasti pri že obstoječi okvari ledvic, razviti proteinuriji zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali srčnem popuščanju. Ogroženim bolnikom je priporočljivo natančno kontrolirati kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: hkratna uporaba litija in zdravila Irbesartan Actavis ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni aldosteronizem: bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Irbesartan Actavis ni priporočljiva.

Splošno: pri nekaterih bolnikih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije). Pri takšnih bolnikih so uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov receptorjev angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, spremljale akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali, redko, akutna odpoved ledvic (glejte poglavje 4.5). Kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično kardiovaskularno boleznijo izzove miokardni infarkt ali možgansko kap.

Tako kot zaviralci angiotenzinske konvertaze, tudi irbesartan in drugi angiotenzinski antagonisti manj učinkovito znižajo krvni tlak pri ljudeh črne rase kot pri drugih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija: irbesartan je raziskan v pediatrični populaciji od 6. do 16. leta, vendar trenutno ni dovolj podatkov, ki bi podpirali širitev uporabe na otroke, dokler ne bo na voljo več podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Nosečnost: antagonistov receptorjev angiotenzina II se ne sme uvesti med nosečnostjo. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II ni nujno, je treba bolnicam, ki načrtujejo nosečnost, predpisati druga antihipertenzivna zdravila, ki imajo uveljavljen varnostni profil za uporabo med nosečnostjo. Zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je to primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi: druga antihipertenzivna zdravila lahko povečajo hipotenzivne učinke irbesartana, vendar je irbesartan mogoče varno uporabiti skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, npr. zaviralci beta, dolgodelujočimi zaviralci kalcijevih kanalčkov in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Irbesartan Actavis povzroči hipovolemijo in tveganje hipotenzije (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, antagonistov 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: glede na izkušnje 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 zvišajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparina), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij: med sočasno uporabo litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze je bilo opisano reverzibilno povečanje koncentracije litija v serumu in povečanje njegovih toksičnih učinkov. Med uporabo irbesartana so bili podobni učinki doslej opisani zelo redko. Zato uporaba te kombinacije ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če se takšna kombinacija izkaže kot potrebna, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila: če so antagonisti angiotenzina II uporabljeni sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) ali neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Tako kot zaviralci ACE lahko tudi antagonisti angiotenzina II med sočasno uporabo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili povečajo tveganje za poslabšanje delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) in povečanje koncentracije kalija v serumu. To še zlasti velja pri bolnikih, ki jim ledvice že sicer delujejo slabo. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med zdravljenjem jim je treba kontrolirati delovanje ledvic.

Dodatne informacije o medsebojnem delovanju irbesartana: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Irbesartan se v glavnem presnovi s CYP2C9 in v manjši meri z glukuronidacijo. Med sočasno uporabo irbesartana z varfarinom, ki se presnovi s CYP2C9, niso opazili pomembnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij. Učinki induktorjev CYP2C9, npr. rifampicina, na farmakokinetiko irbesartana niso ovrednoteni. Sočasna uporaba irbesartana ni spremenila farmakokinetike digoksina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki izsledki o tveganju teratogenih učinkov po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončne, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. O tveganju z antagonisti receptorjev angiotenzina II ni kontroliranih epidemioloških podatkov, vendar lahko s to skupino zdravil obstajajo podobna tveganja. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II ni nujno, je treba bolnicam, ki načrtujejo nosečnost, uvesti druga antihipertenzivna zdravila, ki imajo uveljavljen varnostni profil za uporabo med nosečnostjo. Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno.

Znano je, da imajo zaviralci receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju pri človeku toksične učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo.

Dojenčke mater, ki so jemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba natančno kontrolirati glede hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker informacij o uporabi zdravila Irbesartan Actavis med obdobjem dojenja ni, njegova uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, ki imajo bolj uveljavljen varnostni profil za uporabo med dojenjem; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Ni znano ali irbesartan ali njegovi metaboliti prehajajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih metabolitov v mleko (za natančnejše informacije glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan do odmerkov, ki povzročajo prve znake toksičnosti pri starših ni imel vpliva na plodnost podgan in njihovih potomcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Glede na farmakodinamične lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan vplival na to sposobnost. Pri vožnji in upravljanju s stroji pa je treba upoštevati, da se lahko med zdravljenjem pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri bolnikih s hipertenzijo se celotna incidenca neželenih učinkov med prejemniki irbesartana (56,2 %) ni razlikovala od incidence pri prejemnikih placeba (56,5 %). Prenehanje zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega učinka je bilo manj pogosto med bolniki, zdravljenimi z irbesartanom (3,3 %), kot med tistimi, ki so dobivali placebo (4,5 %). Incidenca neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom (v priporočenem odmernem območju), spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri hipertenzivnih sladkornih bolnikih z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic so ortostatsko omotico in ortostatsko hipotenzijo zabeležili pri 0,5 % bolnikov (tj. občasno), vendar pogosteje kot pri placebu.

Naslednji seznam prikazuje neželene učinke zdravila, opisane v preskušanjih, kontroliranih s placebom, v katerih je 1.965 hipertenzivnih bolnikov dobivalo irbesartan. Z zvezdico (*) označeni izrazi se nanašajo na neželene učinke, ki so bili dodatno opisani pri > 2 % hipertenzivnih sladkornih bolnikih s kronično ledvično insuficienco in razvito proteinurijo ter pogosteje kot med uporabo placeba.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih reakcij je opredeljena z upoštevanjem naslednjega dogovora:

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 ($< 1/10.000$).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vključeni so tudi neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Ni znano: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema:

Ni znano: preobčutljivostne reakcije, npr. angioedem, izpuščaj, urtikarija

Presnovne in prehranske motnje:

Ni znano: hiperkaliemija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Ni znano: vrtoglavica, 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: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Ni znano: dizgeevzija

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: mišično-skeletna bolečina*

Ni znano: artralgija, mialgija (v nekaterih primerih povezana z zvišanjem kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil:

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

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: spolna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečina v prsih

Preiskave:

Zelo pogosti: hiperkaliemija* je bila pri sladkornih bolnikih, zdravljenih z irbesartanom, pogostejša kot med uporabo placeba. Pri hipertenzivnih sladkornih bolnikih z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4 % bolnikov v skupini s 300 mg irbesartana, in pri 22 % bolnikov v skupini s placebom. Pri hipertenzivnih sladkornih bolnikih s kronično ledvično insuficienco in razvito proteinurijo se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3 % bolnikov v skupini z irbesartanom in pri 26,3 % bolnikov v skupini s placebom.

Pogosti: pri preiskovancih, zdravljenih z irbesartanom, so pogosto (1,7 %) opazili občutno zvišanje kreatin-kinaze v plazmi. Nobeno zvišanje ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišično-skeletnimi dogodki.

Pri 1,7 % hipertenzivnih bolnikov z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so dobivali irbesartan, so ugotovili znižanje hemoglobina,* ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija: v randomiziranem preizkušanju 318 hipertenzivnih otrok in mladostnikov, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji povezani neželeni

učinki: glavobol (7,9 %), hipotenzija (2,2 %), omotica (1,9 %), kašelj (0,9 %). V 26-tedenskem odprtem obdobju tega preizkušanja so bile najpogostejše laboratorijske nepravilnosti zvišanje kreatinina (6,5 %) in zvišanje vrednosti CK pri 2 % otrok, ki so dobivali zdravilo.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Izkušnje pri odraslih, izpostavljenih odmerkom do 900 mg/dan 8 tednov, niso odkrile toksičnih učinkov. Kot najverjetnejši posledici prevelikega odmerjanja je mogoče pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerjanja se lahko pojavi tudi bradikardija.

Zdravljenje:

O zdravljenju prevelikega odmerjanja irbesartana ni specifičnih informacij. Bolnika je treba natančno nadzirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Predlagani ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristno aktivno oglje. Hemodializa ne odstrani irbesartana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno aktiven, selektiven antagonist receptorjev (tipa AT1) angiotenzina II. Pričakovati je, da prepreči vse učinke angiotenzina II, ki potekajo prek receptorja AT1, ne glede na vir ali pot sinteze angiotenzina II. Posledica selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT1) je povečanje koncentracije renina in angiotenzina II v plazmi in zmanjšanje koncentracije aldosterona v plazmi. Irbesartan sam v priporočenih odmerkih občutno ne vpliva na koncentracijo kalija v serumu. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Irbesartan za svoje delovanje ne potrebuje presnovne aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak in ob tem minimalno spremeni srčno frekvenco. Znižanje krvnega tlaka je med jemanjem enkrat na dan odvisno od odmerka in kaže težnjo doseganja platoja pri odmerkih nad 300 mg. Odmerki od 150 do 300 mg enkrat na dan znižajo krvni tlak na najnižji točki (tj. 24 ur po uporabi) leže ali stoje za povprečno 8–13/5–8 mmHg (sistolični/diastolični) bolj kot placebo. Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3 do 6 urah po uporabi in učinek na znižanje krvnega tlaka se ohrani vsaj 24 ur. Ob uporabi priporočenih odmerkov je znižanje krvnega tlaka po 24 urah od 60 do 70 % ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva. Odmerjanje 150 mg enkrat na dan povzroči podobne najnižje in povprečne 24-urne odzive kot uporaba enakega celotnega dnevnega odmerka razdeljenega dvakrat na dan. Učinek zdravila Irbesartan Actavis na znižanje krvnega tlaka je opazen v 1 do 2 tednih, največji učinek pa se pojavi v 4 do 6 tednih po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranijo. Po prenehanju zdravljenja se krvni tlak postopoma vrne na izhodiščne vrednosti. Povratnega učinka hipertenzije niso opažali.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na znižanje krvnega tlaka so aditivni. Pri bolnikih, pri katerih samo z irbesartanom ni dosežen nadzor krvnega tlaka, dodatek majhnega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) irbesartanu enkrat na dan doseže dodatno za placebo korigirano znižanje krvnega tlaka za 7–10/3–6 mmHg (sistolični/diastolični).

Starost in spol ne vplivata na učinkovitost zdravila Irbesartan Actavis. Tako kot velja za druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, se hipertenzivni bolniki črne rase precej manj odzovejo na monoterapijo z irbesartanom. Če je irbesartan uporabljen hkrati z majhnim odmerkom hidroklorotiazida (12,5 mg na dan), se antihipertenzivni odziv pri temnopoltih bolnikih približa tistemu pri belcih. Klinično pomembnega vpliva na sečno kislino v serumu ali na izločanje sečne kisline v urinu ni.

Kardiovaskularna preventiva

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom 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 antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov 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 antagonistom 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.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljno titriranimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki), 1,5 mg/kg (srednji) in 4,5 mg/kg (visoki) so med obdobjem 3 tednov ocenili pri 318 hipertenzivnih ali ogroženih (sladkorna bolezen, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Povprečno zmanjšanje primarne spremenljivke učinkovitosti, sistoličnega krvnega tlaka sede v času najnižjega učinka, je bilo po treh tednih v primerjavi z izhodiščem 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) in 13,2 mmHg (visoki odmerek). Med temi odmerki ni bilo opazne pomembne razlike. Prilagojene povprečne spremembe diastoličnega krvnega tlaka sede v času najnižjega učinka so bile: 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) in 5,6 mmHg (visoki odmerek). V nadaljnjih dveh tednih, ko so bolnike ponovno randomizirali na prejemanje zdravilne učinkovine ali placeba, so s placebom zabeležili porast (sistolični oz. diastolični krvni tlak sede) za 2,4 oz. 2,0 mmHg, z irbesartanom pa ob vseh odmerkih +0,1 oz. -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) je pokazalo, da irbesartan zmanjša napredovanje ledvične bolezni pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in razvito proteinurijo. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje obolevnosti in umrljivosti, v katerem so primerjali irbesartan, amlodipin in placebo. Pri 1715 hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in kreatininom v serumu od 1,0 do 3,0 mg/dl so raziskali dolgoročne (povprečno 2,6 leta) učinke irbesartana na napredovanje ledvične bolezni in umrljivost zaradi vseh vzrokov. Bolnikom so odmerke titrirali od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg irbesartana, od 2,5 do 10 mg amlodipina ali placebo, kot so ga lahko prenašali. Bolniki v vseh terapevtskih skupinah

so tipično dobivali od 2 do 4 antihipertenzivna zdravila (npr. diuretike, zaviralce beta, zaviralce alfa), da so dosegli vnaprej opredeljeni ciljni krvni tlak $\leq 135/85$ mmHg ali znižanje sistoličnega tlaka za 10 mmHg, če je bil izhodiščni tlak > 160 mmHg. Ta ciljni krvni tlak je doseglo 60 % bolnikov v skupini s placebom, 76 % v skupini z irbesartanom in 78 % v skupini z amlodipinom. Irbesartan je občutno zmanjšal relativno tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek, ki zajema podvojitve kreatinina v serumu, končne odpovedi ledvic in umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Primarni ledvično sestavljeni opazovani dogodek je doseglo približno 33 % bolnikov v skupini z irbesartanom, 39 % v skupini s placebom in 41 % v skupini z amlodipinom [20 % zmanjšanje relativnega tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,024$) in 23 % zmanjšanje relativnega tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Ko so analizirali posamezne elemente primarnega opazovanega dogodka, niso ugotovili nobenega vpliva na umrljivost zaradi vseh vzrokov, ugotovili pa so pozitiven trend v zmanjšanju končne odpovedi ledvic in značilno zmanjšanje glede podvojitve kreatinina v serumu.

Glede terapevtskega učinka so ocenili podskupine po spolu, rasi, starosti, trajanju sladkorne bolezni, izhodiščnem krvnem tlaku, kreatininu v serumu in hitrosti izločanja albumina. V podskupini žensk in podskupini bolnikov črne rase (prva je predstavljala 32 % in druga 26 % populacije v študiji) ugodnega vpliva na ledvice niso opazili, čeprav intervali zaupanja tega ne izključujejo. Kar zadeva sekundarni opazovani dogodek, ki vključuje kardiovaskularne dogodke s smrtnim izidom in brez njega, med tremi skupinami v celotni populaciji ni bilo razlik, čeprav je bila v skupini z irbesartanom v primerjavi s placebom med ženskami ugotovljena večja, med moškimi pa manjša incidenca miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Med ženskami, ki so dobivale irbesartan, so ugotovili večjo incidenco miokardnega infarkta brez smrtnega izida kot med ženskami, ki so dobivale amlodipin; hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja pa je bilo v celotni populaciji manj. Ustrezne razlage za te izsledke pri ženskah še niso našli.

Študija IRMA 2 (*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus*) kaže, da 300 mg irbesartana pri bolnikih z mikroalbuminurijo upočasnjuje napredovanje v razvito proteinurijo. IRMA 2 je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri 590 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, mikroalbuminurijo (30–300 mg/dan) in normalnim delovanjem ledvic (kreatinin v serumu $\leq 1,5$ mg/dl pri moških in $< 1,1$ mg/dl pri ženskah). Študija je raziskala dolgoročne (2 leti) učinke irbesartana na napredovanje v klinično (razvito) proteinurijo (hitrost izločanja albumina v urinu > 300 mg/dan in povečanje te hitrosti za vsaj 30 % v primerjavi z izhodiščem). Vnaprej opredeljeni ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Dodatna antihipertenzivna zdravila (izključujoč zaviralce ACE, antagoniste receptorjev angiotenzina II in dihidropiridinske zaviralce kalcijevih kanalčkov) so bila dodana, kot je bilo potrebno za doseganje ciljnega krvnega tlaka. Kljub temu, da je bil krvni tlak dosežen v vseh terapevtskih skupinah, je proteinurijo kot opazovani dogodek doseglo manj preiskovancev v skupini s 300 mg irbesartana (5,2 %) kot v skupinah s placebom (14,9 %) ali s 150 mg irbesartana (9,7 %), kar kaže 70 % zmanjšanje relativnega tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) v skupini z večjim odmerkom. Spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije v prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili. Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila opazna že po treh mesecih in se je nadaljevala med 2-letnim obdobjem. Regresija v območje normoalbuminurije (< 30 mg/dan) je bila v skupini s 300 mg irbesartana pogostejša (34 %) kot v skupini s placebom (21 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: v študijah absolutne biološke uporabnosti so ugotovljene vrednosti približno 60 do 80 %. Sočasno uživanje hrane občutno ne vpliva na biološko uporabnost irbesartana. Vežava na beljakovine v plazmi je približno 96 %, vežava na celične sestavine krvi pa je zanemarljiva. Volumen porazdelitve je 53–93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C -irbesartana gre od 80 do 85 % radioaktivnosti v krožeči plazmi na račun nespremenjenega irbesartana. Irbesartan se presnovi v jetrih z glukuronidno konjugacijo in oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartanijev glukuronid (približno 6 %). Študije *in vitro* kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z encimom CYP2C9 citokroma P450; učinek izoenzima CYP3A4 je zanemarljiv.

Farmakokinetika irbesartana je v odmernem območju od 10 do 600 mg linearna in sorazmerna odmerku. Po peroralni uporabi odmerkov nad 600 mg (dvakratni največji priporočeni odmerek) so

ugotovili manj kot sorazmerno povečanje absorpcije; mehanizem tega ni znan. Največja koncentracija v plazmi je dosežena od 1,5 do 2 ur po peroralni uporabi. Celotni telesni očistek je od 157 do 176 ml/min, ledvični očistek pa od 3,3 do 3,5 ml/min. Terminalni eliminacijski razpolovni čas irbesartana je od 11 do 15 ur. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 3 dneh po začetku uporabe enkrat na dan. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana v plazmi (< 20 %). V študiji so pri ženskah s hipertenzijo ugotovili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana. Vendar pa se razpolovni čas in kopičenje irbesartana nista razlikovala. Bolnicam odmerka ni treba prilagoditi. Tudi vrednosti AUC in C_{max} sta bili pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večji kot pri mlajših (od 18 do 40 let), terminalni razpolovni čas pa se ni bistveno spremenil. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Irbesartan in njegovi presnovki se odstranijo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C -irbesartana se približno 20 % radioaktivnosti pojavi v urinu, preostanek pa v blatu. Manj ko 2 % odmerka se izloči v urinu kot nespremenjeni irbesartan.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi enkratnih in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok jih je bilo 21 ocenljivih za primerjavo farmakokinetike pri odraslih (dvanajst otrok, starejših od 12 let, devet otrok v starosti od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so C_{max} , AUC in hitrost očistka primerljivi kot pri odraslih bolnikih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan so opazili majhno kopičenje irbesartana (18 %) v plazmi.

Okvara ledvic: pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih na hemodializi se farmakokinetični parametri irbesartana ne spremenijo pomembno. Hemodializa ne odstrani irbesartana.

Okvara jeter: pri bolnikih z blago do zmerno cirozo se farmakokinetični parametri irbesartana ne spremenijo pomembno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter študij niso opravili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V klinično pomembnih odmerkih niso ugotovili nenormalnih sistemskih toksičnih učinkov ali toksičnih učinkov na ciljnih organih. V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah makako) povzročili zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita). V zelo velikih odmerkih (≥ 500 mg/kg/dan) je irbesartan pri podganah in opicah makako induciral degenerativne spremembe v ledvicah (npr. intersticijski nefritis, distenzijo tubulov, bazofilne tubule, povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi). Te spremembe veljajo za sekundarne posledice hipotenzivnih učinkov zdravila, ki zmanjšajo perfuzijo ledvic. Poleg tega je irbesartan induciral hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerularnih celic (pri podganah ≥ 90 mg/kg/dan, pri opicah makako pri ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe so ocenili kot posledice farmakološkega delovanja irbesartana. Hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic med uporabo terapevtskih odmerkov irbesartana pri človeku ni pomembna.

Znakov mutagenosti, klastogenosti ali kancerogenosti ni bilo.

V študijah na moških in ženskih podganah plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti, niti pri peroralnih odmerkih (od 50 do 650 mg/kg/dan), ki so povzročili nekatere toksične učinke pri starših, vključno s smrtnostjo pri najvišjih odmerkih. Ni bilo opaženega vpliva na število rumenih teles, zarodkov ali živih plodov. Irbesartan ne vpliva na preživetje, razvoj ali reprodukcijo potomcev. Študije na živalih so pokazale, da je radioaktivno označeni irbesartan možno dokazati v plodovih podgan in kuncev.

Študije irbesartana na živalih so pri podganjih plodovih pokazale prehodne toksične učinke (povečano ledvično – medenično votlino, hidroureter ali podkožne edeme); ti učinki so po skotitvi izginili. Pri kuncih so po odmerkih, ki so povzročili izrazite maternalne toksične učinke (vključno s poginom), opazili abortuse ali zgodnje resorpcije. Pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

premreženi natrijev karmelozat (E468)
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
manitol (E421)
magnezijev stearat (E572)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

Obloga tablete:

hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
makrogol 6000
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 omoti (PVC/PVdC-Alu)
Vsebnik za tablete (HDPE) s sušilom in zaporko iz LDPE.

Velikosti pakiranja:

Pretisni omoti:

Irbesartan Actavis 75 mg filmsko obložene tablete: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tablet
Irbesartan Actavis 150 mg filmsko obložene tablete: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tablet
Irbesartan Actavis 300 mg filmsko obložene tablete: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tablet

Vsebniki za tablete:

Irbesartan Actavis 75 mg filmsko obložene tablete: 30, 60, 250 tablet
Irbesartan Actavis 150 mg filmsko obložene tablete: 30, 60, 250 tablet
Irbesartan Actavis 300 mg filmsko obložene tablete: 30, 60, 250 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslandija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

H/09/00793/001-030

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28.12.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 16.2.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.11.2016