

1. IME ZDRAVILA

Irbesartan Liconsa 75 mg tablete
Irbesartan Liconsa 150 mg tablete
Irbesartan Liconsa 300 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Irbesartan Liconsa 75 mg tablete
Ena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Irbesartan Liconsa 150 mg tablete
Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Irbesartan Liconsa 300 mg tablete
Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožna snov: laktoza 15.4 / 30.8 /61.5 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Zdravilo Irbesartan Liconsa 75 mg tablete so bele, valjaste, bikonveksne tablete.

Zdravilo Irbesartan Liconsa 150 mg tablete so bele, valjaste, bikonveksne tablete z zarezo na eni strani. Tablete je možno deliti na enaki polovici.

Zdravilo Irbesartan Liconsa 300 mg tablete so bele, podolgovate, bikonveksne tablete z zarezo na eni strani. Tablete je možno deliti na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg irbesartana 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 irbesartana ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. In sicer, se je pri dodatni

uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z irbesartanom (glejte poglavje 4.5).

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

Okvara ledvic: bolnikom okvaro funkcije ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Intravaskularna hipovolemija: pomanjkanje volumna in/ali natrija je treba pred uporabo irbesartana odpraviti (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter: bolnikom z lažjo do srednje težko okvaro jeter 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 prilaganje odmerka ni potrebno.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.6).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen 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 morajo odpraviti, pred uporabo irbesartana.

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-angiotenzinaldosteron, 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.

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju irbesartana bolnikom z okvaro funkcije ledvic se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe irbesartana pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom in diabetesom tipa 2 ter boleznijo ledvic: analiza rezultatov študije z bolniki z napreduvalo 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).

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 odpovedovanja srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba irbesartana in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortno ali mitralno stenozo 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 irbesartana ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in funkcija ledvic pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarno boleznijo ledvic, 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 bolnikih črne rase kot pri drugih bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

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

Nosečnost: Zdravljenja z zaviralci ACE/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 zaviralci ACE/antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE/antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

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 visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči

zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z irbesartanom (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 kalij 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. Do sedaj so bila poročila o podobnih učinkih pri irbesartanu zelo redka. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske vrednosti litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila: kadar sočasno jemljemo antagonist angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne zaviralce COX-2, 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 odpovedjo ledvic, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslABLjenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba predvsem pri starejših bolnikih uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

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

4.6 Nosečnost in dojenje

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, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3 "Predklinični podatki o varnosti").

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).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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 ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Hipertenzija : V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostnost 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%). Pogostnost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

V s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov, ki so prejeli irbesartan, so poročali o naslednjih neželenih reakcijah:

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni:

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost/bruhanje.

Občasni: driska, dispepsija / zgaga

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje na področju spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečina v prsih

Preiskave:

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili značilno povečanje kreatinin kinaze v plazmi. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi.

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z nefropatijo: poleg neželenih učinkov na zdravilo, omenjenih pod hipertenzijo, so pri diabetičnih hipertenzivnih bolnikih z mikroalbuminurijo ali

normalno funkcijo ledvic poročali o ortostatični omotičnosti in ortostatični hipotenzij pri 0,5 % bolnikov (tj. občasni), vendar več kot pri placebo.

Pri diabetičnih hipertenzivnih bolnikih s kronično insuficienco ledvic in izraženo proteinurijo so pri > 2 % bolnikih poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih (več kot pri placebo):

Bolezni živčevja:

Pogosti: ortostatska omotica

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina

Preiskave:

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 funkcijo ledvic, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov (tj. zelo pogosti), ki so prejeli 300 mg irbesartana, in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično insuficienco ledvic in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov (tj. zelo pogosti), ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini. Zmanjšanje hemoglobina, ki ni bilo klinično značilno, so opazili pri 1,7 % (tj. pogosti) hipertenzivnih bolnikov z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, zdravljeno z irbesartanom.

Po začetku trženja so poročali o naslednjih dodatnih neželenih reakcijah, ki izhajajo iz spontanega poročila, zato je pogostnost teh neželenih učinkov neznana:

Bolezni imunskega sistema:

Kot pri drugih antagonistih receptorja angiotenzin II so poročali o redkih primerih preobčutljivostnih reakcij kot so osip, urtikarija in angioedem.

Presnovne in prehranske motnje:

hiperkaliemija

Bolezni živčevja:

glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

tinitus

Bolezni prebavil:

paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

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

Bolezni sečil:

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

Bolezni kože in podkožja:

levkocitoklastični vaskulitis

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

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

Mehanizem delovanja: 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 ravni renina in angiotenzina II ter zmanjšanje koncentracije aldosterona v plazmi. Na serumsko vrednost 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 irbesartana 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 zvišanja 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 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 nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv bolnikov črne rase z visokim krvnim tlakom približa odzivu bolnikov bele rase.

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

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 hipertenzivnih, ogroženih (diabetes, družinska hipertenzija v anamnezi) 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 insuficienco ledvic 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 in diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in kreatininom v serumu 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke irbesartana (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek irbesartana od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli.

V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno 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 značilno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze bolezni ledvic (ESRD – end-stage renal disease) 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 značilno zmanjšanje podvojitve kreatinina v serumu.

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 bolniki črne rase, 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 – “Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus”), 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 (kreatinin v serumu 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 (UAER - “urinary albumin excretion rate”) > 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 irbesartana je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (< 30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke uporabnosti so dale vrednosti približno 60-80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko uporabnost irbesartana. Vežava 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 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.

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. Koncentracije v plazmi dosežejo stanje dinamičnega ravnotežja v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkratdnevnega 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 značilnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

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

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

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

Okvara jeter: 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 makakih) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit).

Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makakih sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšane pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginajo po

rojstvu. Pri samicah kuncev so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali kuncih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E572)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)
koruzni škorb
povidon K-29/32 (E-1201)
hidrogenizirano ricinusovo olje

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Beli, neprozorni PVC-PVDC/aluminijev pretisni omot: Velikosti pakiranja: 14, 28, 56 in 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Laboratorios LICONSA, S.A.
Gran Vía Carlos III 98, 7th floor
08028 Barcelona, ŠPANIJA

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Irbesartan Liconsa 75 mg tablete:

5363-I-1065/10 (14 tablet);
5363-I-1066/10 (28 tablet);
5363-I-1067/10 (56 tablet);
5363-I-1068/10 (98 tablet);

Irbesartan Liconsa 150 mg tablete:

5363-I-1069/10 (14 tablet);
5363-I-1070/10 (28 tablet);
5363-I-1071/10 (56 tablet);
5363-I-1072/10 (98 tablet);

Irbesartan Liconsa 300 mg tablete:

5363-I-1073/10 (14 tablet);
5363-I-1074/10 (28 tablet);
5363-I-1075/10 (56 tablet);
5363-I-1076/10 (98 tablet);

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.5.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.8.2008