

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Irbesartan Lek 75 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Irbesartan Lek 150 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Irbesartan Lek 300 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Irbesartan Lek 75 mg filmsko obložene tablete
6,463 mg laktoze monohidrata

Irbesartan Lek 150 mg filmsko obložene tablete
12,925 mg laktoze monohidrata

Irbesartan Lek 300 mg filmsko obložene tablete
25,850 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete

Irbesartan Lek 75 mg filmsko obložene tablete so bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjenim napisom '75' na eni strani in z razdelilno zarezo na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Irbesartan Lek 150 mg filmsko obložene tablete so bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjenim napisom '150' na eni strani in z razdelilno zarezo na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Irbesartan Lek 300 mg filmsko obložene tablete so bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjenim napisom '300' na eni strani in z razdelilno zarezo na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Indicirano je tudi za zdravljenje bolezni ledvic pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 kot del zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajen priporočen začetni in vzdrževalni odmerek znaša 150 mg enkrat dnevno. Irbesartan v odmerku 150 mg enkrat dnevno na splošno zagotavlja boljši 24-urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg odmerek. Vendar pa lahko pride v poštev zdravljenje s 75 mg odmerkom, še posebno pri bolnikih, ki so na hemodializi in pri bolnikih, ki so starejši od 75 let.

Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadovoljivo nadzorovan z odmerkom 150 mg enkrat dnevno, je odmerek irbesartana mogoče povečati na 300 mg ali dodati drugo antihipertenzivno zdravilo. Še zlasti se je izkazalo, da ima dodatek diuretika, kakršen je hidroklorotiazid, aditiven učinek v kombinaciji z irbesartanom (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je treba zdravljenje začeti s 150 mg irbesartana enkrat dnevno, odmerek pa nato povečevati do 300 mg dnevno, kar je prednostni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic.

Dokaz ugodnega delovanja irbesartana na ledvica pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 temelji na raziskavah, pri katerih se je irbesartan uporabljal skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih, pri katerih se izvaja hemodializa, je treba premisliti o uporabi manjšega začetnega odmerka (75 mg).

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Starejši bolniki

Čeprav je treba pretehtati možnost, da bi pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenje začeli s 75 mg odmerkom, pa prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih običajno ni potrebno.

Pediatrična populacija

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

Način jemanja

Zdravilo Irbesartan Lek je treba vzeti enkrat dnevno, skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Uporaba irbesartana skupaj z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih z diabetesom ali z zmerno do hudo ledvično boleznijo (stopnja glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intrvaskularni volumen

Pri bolnikih, pri katerih je zaradi zdravljenja z močnimi diuretiki, omejevanja količine soli v hrani, driske ali bruhanja prišlo do zmanjšanja volumna tekočin in/ali primanjkljaja natrija, lahko pride do pojava simptomatske hipotenzije, še zlasti po prvem odmerku. Taka stanja je treba popraviti pred dajanjem irbesartana.

Renovaskularna hipertenzija

Kadar se bolniki z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije pri eni sami delujoči ledvici zdravijo z zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), je tveganje za pojav zelo izrazite hipotenzije in ledvične insuficience povečano. Medtem ko to pri irbesartanu ni dokumentirano, pa je pri uporabi zaviralcev receptorjev za angiotenzin II podoben učinek treba pričakovati.

Okvara ledvic in presaditev ledvic

Kadar se irbesartan uporablja pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, je priporočljivo redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Izkušenj kar zadeva dajanje irbesartana bolnikom, pri katerih je bila pred nedavnim opravljena presaditev ledvic, ni.

Hipertenzivni bolniki 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 svetle polti (glejte poglavje 5.1).

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

Dvojna blokada RAAS s kombinacijo irbesartana in aliskirena ni priporočljiva, ker poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in spremembe v delovanju ledvic.

Uporaba irbesartana v kombinaciji z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih z diabetesom ali ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.5).

Hiperkaliemija

Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko med zdravljenjem z irbesartanom pride do pojava hiperkaliemije, še zlasti ob prisotnosti okvare ledvic, izražene proteinurije zaradi diabetične bolezni ledvic in/ali srčnega popuščanja. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje, je priporočljivo skrbno spremljanje ravni kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasna uporaba litija in irbesartana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot velja za druge vazodilatatorje, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih, s stenozo aortne ali mitralne zaklopke, ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Zato uporaba irbesartana ni priporočljiva.

Splošna opozorila

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali predobstoječo boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali zaviralci receptorjev za angiotenzin II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo, ali, redko, z akutno odpovedjo delovanja ledvic. Tako kot velja za katerokoli drugo antihipertenzivno zdravilo, bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo imelo za posledico miokardni infarkt ali možgansko kap.

Uporaba zdravila pri temnopoltih bolnikih

Kot je opaženo pri zaviralcih encima angiotenzinske konvertaze, so tudi irbesartan in drugi zaviralci angiotenzina pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh domnevno manj učinkoviti kot pri pripadnikih drugih ras, morebiti zaradi večje pogostosti stanj z nizko ravnijo renina pri hipertenzivni temnopolti populaciji (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost

Antagonistov angiotenzina II (AIIAs) se ne sme uvesti med nosečnostjo. Razen v primeru, ko se presodi, da je nadaljevanje zdravljenja z antagonistom angiotenzina II nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je dokazano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. Ob potrjeni nosečnosti, je treba z zdravljenjem z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza

Zdravilo Irbesartan Lek vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija

Irbesartan so raziskovali pri pediatrični populaciji v starosti od 6 do 16 let, vendar je za razširitev uporabe na otroke potrebno pridobiti več podatkov (glejte poglavje 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in druga antihipertenzivna zdravila

Zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili lahko okrepi hipotenzivne učinke irbesartana; kljub temu pa so irbesartan varno dajali skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili kot so na primer beta-blokatorji, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidni diuretiki. Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov ima lahko za posledico zmanjšanje količine tekočin (volumna) in tveganje za pojav hipotenzije, ko se zdravljenje z irbesartanom začne (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren:

Sočasno jemanje irbesartana in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirano pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali zmerno do hudo okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) in tudi pri drugih bolnikih ni priporočljivo.

Dodatki kalija in diuretiki, ki zadržujejo kalij

Na osnovi izkušenj z uporabo drugih zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija, nadomestkov za sol, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu, in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij

Med sočasno uporabo litija skupaj z zaviralci angiotenzinske konvertaze so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in škodljivih učinkih. Do sedaj so o podobnih učinkih pri uporabi irbesartana poročali zelo redko. Zato uporaba take kombinacije ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa se taka kombinacija izkaže za potrebno, je priporočljivo skrbno preverjanje ravni litija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Kadar se zaviralci angiotenzina II jemljejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs), lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka.

Tako kot pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze ima lahko sočasno jemanje zaviralcev angiotenzina II in NSAIDs za posledico povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno odpovedjo delovanja ledvic in povečanjem koncentracije kalija v serumu, še zlasti pri bolnikih s predobstoječim slabim delovanjem ledvic. To kombinacijo zdravil je treba dajati previdno, še posebno pri starejših bolnikih. Bolniki morajo zaužiti dovolj tekočine, po začetku sočasnega zdravljenja ter pozneje v rednih časovnih presledkih pa je priporočljivo spremljati delovanje ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnih delovanjih irbesartana

V kliničnih raziskavah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Irbesartan se v glavnem presnavlja s CYP2C9, v manjšem obsegu pa z glukuronidacijo. Nobenih pomembnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih medsebojnih delovanj niso opazili, kadar so irbesartan dajali sočasno z varfarinom, zdravilom, ki se presnavlja s CYP2C9. Učinkov induktorjev CYP2C9, kot na primer rifampicina, na farmakokinetiko irbesartana

niso ovrednotili. Farmakokinetika digoksina se pri sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II (AIIRAs) med prvim trimesečjem nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II (AIIRAs) je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečjem nosečnosti (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

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

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

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

Dojenje

Ker ni na razpolago nobenih podatkov kar zadeva uporabo zdravila Irbesartan Lek med dojenjem, uporaba zdravila Irbesartan Lek ni priporočljiva, prednost pa imajo druga zdravila, z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še posebno pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Ni znano ali se irbesartan oziroma njegovi presnovki izločajo v mleko pri ljudeh. Dostopni farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah so pokazali, da se irbesartan oziroma njegovi presnovki izločajo v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni imel nikakršnega vpliva na plodnost podgan in njihovih mladičev, če so matere prejemale odmerke, pri katerih se še niso pojavili znaki toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Niso bile opravljene nikakršne raziskave vplivov na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Izhajajoč iz njegovih farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi zdravilo

Irbesartan Lek vplivalo na te sposobnosti. Pri vožnji motornih vozil in pri upravljanju s stroji se je treba zavedati, da se lahko včasih pojavita omotica ali preutrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom nadzorovanih študijah na bolnikih s hipertenzijo se skupna pogostnost pojavljanja neželenih učinkov med skupinami, ki so prejemale irbesartan (56,2%) in skupinami, ki so prejemale placebo (56,5%), ni razlikovala. Do prenehanja zdravljenja zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega učinka je redkeje prišlo pri bolnikih, ki so prejemali irbesartan (3,3%), kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo (4,5%). Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom (v območju priporočenih odmerkov), spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih hipertenzivnih bolnikih z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so o pojavu ortostatske omotice in ortostatske hipotenzije poročali pri 0,5 % bolnikov (t.j., občasno), vendar pogosteje kot pri placebo.

V preglednici spodaj so navedeni neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je 1.965 hipertenzivnih bolnikov prejemalo irbesartan. Izrazi, označeni z zvezdico (*), se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2 % diabetičnih hipertenzivnih bolnikov s kronično ledvično insuficienco in očitno proteinurijo, vendar pogosteje kot pri placebo.

Pogostnost pojavljanja spodaj navedenih neželenih učinkov je definirana v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsaki skupini z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Navedeni so tudi neželeni učinki, o katerih so dodatno poročali iz izkušenj po prihodu zdravila na trg. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	preobčutljivostne reakcije kot npr. angioedem, izpuščaji, koprivnica
Presnovne in prehranske motnje	neznana pogostnost	hiperkaliemija
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, ortostatska omotica*
	neznana pogostnost	vrtočlavlava, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	neznana pogostnost	tinitus
Srčne bolezni	občasni	tahikardija
Žilne bolezni	pogosti	ortostatska hipotenzija*
	občasni	rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	navzea/bruhanje

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja	Neželeni učinek
	občasni	driska, dispepsija/zgaga
	ni znano	motnje v zaznavanju okusa (disgevizija)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	zlatenica
	neznana pogostnost	hepatitis, nenormalno delovanje jeter
Bolezni kože in podkožja	neznana pogostnost	levkocitoklastični vaskulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečine v mišicah in kosteh*
	neznana pogostnost	artralgija, mialgija (v nekaterih primerih povezana s povečanimi ravni kreatin kinaze v plazmi), mišični krči
Bolezni sečil	neznana pogostnost	zmanjšano delovanje ledvic vključno s primeri odpovedi ledvic pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje spolnosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	občasni	bolečine v prsnem košu
Preiskave	zelo pogosti	Do hiperkaliemije* je pogosteje prišlo pri diabetičnih bolnikih, ki so prejeli irbesartan, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri diabetičnih hipertenzivnih bolnikih z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic je do hiperkaliemije ($\geq 5,5$ mEq/L) prišlo pri 29,4 % bolnikov iz skupine, ki je prejela irbesartan v odmerku 300 mg, in pri 22 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo. Pri diabetičnih hipertenzivnih bolnikih s kronično ledvično insuficienco in očitno proteinurijo je do hiperkaliemije ($\geq 5,5$ mEq/L) prišlo pri 46,3 % bolnikov iz skupine, ki je prejela irbesartan, in pri 26,3 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo.
	pogosti	Pri osebah, ki so jemle irbesartan, so pogosto (1,7 %) opazili pomembna povečanja ravni kreatin kinaze v plazmi. Nobeno izmed teh povečanj ni bilo povezano s kliničnimi dogodki v mišicah in kosteh, ki bi jih bilo mogoče identificirati. Pri 1,7 % hipertenzivnih bolnikov z napredovalim diabetičnim obolenjem ledvic, ki so prejeli irbesartan, so opazili zmanjšanje ravni hemoglobina*, ki pa ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija:

V randomiziranem preskušanju pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, v starosti od 6 do 16 let, je v tri tedne trajajoči dvojno slepi fazi prišlo do pojava naslednjih neželenih učinkov: glavobol (7,9 %), hipotenzija (2,2 %), omotica (1,9 %), kašelj (0,9 %). V 26 tednov

trajajočem odprtem obdobju pri tem preskušanju so kot najpogostejša laboratorijska odstopanja opazili povečanje koncentracije kreatinina (6,5%) in povečanje vrednosti kreatin kinaze pri 2 % otrok, ki so jemali 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 zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

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 z uporabo zdravila pri odraslih, ki so bili izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan v obdobju 8 tednov, niso odkrile nikakršnih škodljivih vplivov. Pričakovati je, da bosta najverjetnejša znaka prevelikega odmerjanja hipotenzija in tahikardija; zaradi prevelikega odmerjanja lahko pride tudi do pojava bradikardije.

Zdravljenje

Na razpolago ni nobenih specifičnih podatkov glede zdravljenja pri prevelikem odmerjanju irbesartana. Bolnika je treba skrbno spremljati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo izzvanje bruhanja in/ali izpiranje želodca. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je lahko koristno aktivno oglje. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzina II, enokomponentna zdravila.
Oznaka ATC: C09CA04.

Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektiven antagonist receptorjev za angiotenzin II (vrsta AT1). Irbesartan blokira vsa delovanja angiotenzina II, ki potekajo preko receptorja AT1, ne glede na izvor ali način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizem na receptorjih za angiotenzin II (AT1) ima za posledico povečanje koncentracij renina in ravni angiotenzina II v plazmi, ter zmanjšanje koncentracije aldosterona v plazmi. Koncentracije kalija v plazmi se s samim irbesartanom v priporočenih odmerkih ne spremenijo pomembno. Irbesartan ne zavre ACE (kinaze-II), encima, ki generira angiotenzin-II in tudi razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Za svoje učinkovanje irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak ob minimalni spremembi frekvence srčnega utripa. Znižanje krvnega tlaka je ob jemanju enkrat na dan, odvisno od odmerka, s tendenco doseganja platoja pri odmerkih nad 300 mg. Pri odmerkih od 150 do 300 mg enkrat dnevno je znižanje krvnega tlaka v ležečem ali sedečem položaju, ob najnižjem (to je 24 ur po odmerjanju) v povprečju za 8 - 13/5 - 8 mmHg (sistolični /diastolični) večje od znižanja, opaženega pri placebo.

Največje znižanje krvnega tlaka se doseže v 3 do 6 urah po jemanju, antihipertenzivni učinek pa traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je znižanje krvnega tlaka znašalo 60 do 70% odgovarjajočih največjih diastoličnih in sistoličnih odzivov pri priporočenih odmerkih. Enkrat dnevno jemanje 150 mg je, kar zadeva najnižji odziv in povprečne vrednosti v 24 urah, povzročilo odzive, ki je bil podoben kot pri dvakrat dnevnom odmerjanju enakega skupnega odmerka.

Učinek irbesartana na krvni tlak je viden v 1 do 2 tednih, do največjega učinka pa pride v 4 do 6 tednih po začetku zdravljenja. Med dolgotrajnim zdravljenjem se antihipertenzivni učinki ohranjajo. Po prenehanju zdravljenja se krvni tlak postopoma vrne na izhodiščno vrednost. Povratnega zvišanja krvnega tlaka («rebound» hipertenzije) niso opažali. Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na krvni tlak se seštevajo. Pri bolnikih, pri katerih nadzor krvnega tlaka s samim irbesartanom ni zadosten, ima dodatek majhnega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) irbesartanu enkrat dnevno za posledico nadaljnje s placebom izravnavane znižanje krvnega tlaka ob najnižjem odzivu v velikosti 7-10/3-6 mmHg (sistolični /diastolični).

Na učinkovitost irbesartana starost in spol ne vplivata. Tako kot velja za druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se hipertenzivni temnopolti bolniki na zdravljenje s samim irbesartanom odzivajo v znatno zmanjšani meri. Kadar se irbesartan jemlje sočasno z majhnim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv pri temnopolnih bolnikih približa odzivu, ugotovljenem pri bolnikih svetle polti.

Klinično pomembnega učinka na koncentracijo sečne kisline v serumu ali na izločanje sečne kisline s sečem niso opazili.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim titriranimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (majhen odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (velik odmerek) so v obdobju treh tednov ovrednotili pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih v starosti od 6 do 16 let pri katerih obstaja tveganje za razvoj hipertenzije (diabetiki, hipertenzija v družinski anamnezi). Ob koncu tega tri tedne trajajočega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, vrednost sistoličnega krvnega tlaka ob najnižjem odzivu v sedečem položaju (SeSBP – *Seated Systolic Blood Pressure*) glede na izhodiščno vrednost znižala za 11,7 mmHg (majhen odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek), 13,2 mmHg (velik odmerek). Med temi odmerki niso opazili nobene pomembne razlike. Korigirane povprečne spremembe vrednosti diastoličnega krvnega tlaka ob najnižjem odzivu v sedečem položaju (SeDBP – *Seated Diastolic Blood Pressure*) so bile naslednje: 3,8 mmHg (majhen odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek), 5,6 mmHg (velik odmerek). V naslednjih dveh tednih, ko so bili bolniki po naključnem razporedu ponovno razdeljeni bodisi na skupino, ki je prejela zdravilno učinkovino, ali na skupino, ki je prejela placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je prišlo do povišanja SeSBP za 2,4 in do povišanja SeDBP za 2,0 mmHg medtem ko se je bolnikom, ki so prejeli katerikoli odmerek irbesartana, SeSBP spremenil za +0,1 mmHg, SeDBP pa za -0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in diabetes tipa 2 z boleznijo ledvic

Raziskava, poimenovana "Preizkušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji" (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial - IDNT) kaže, da irbesartan upočasnjuje napredovanje bolezni ledvic pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo. IDNT je bila dvojno slepa, nadzorovana raziskava, v kateri so ugotavljali obolevnost in smrtnost s primerjavo med irbesartanom, amlodipinom in placebo. Pri 1.715 hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom, ki se je gibal v območju od 1,0-3,0 mg/dl, so ugotavljali dolgotrajne učinke (povprečje 2,6 leta) irbesartana na napredovanje bolezni ledvic in na smrtnost iz kateregakoli vzroka. Pri bolnikih so odmerki povečevali od 75 mg na vzdrževalni odmerek 300 mg irbesartana, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina, ali placebo, kot so to bolniki prenašali. Bolniki v vseh zdravljenih skupinah so običajno prejeli od 2 do 4 antihipertenzivni(a) zdravili(a) (npr. diuretike, beta blokatorje, alfa blokatorje), za doseganje predhodno določenega ciljnega krvnega tlaka $\leq 135/85$ mmHg ali zmanjšanje sistoličnega tlaka za 10 mmHg, če je bila izhodiščna vrednost > 160 mmHg. V skupini s placebo je doseglo ciljni krvni tlak šestdeset odstotkov (60%) bolnikov, medtem ko je ta delež pri skupini, ki je prejela irbesartan, znašal 76%, pri skupini, ki je prejela amlodipin, pa 78%. Irbesartan je pomembno zmanjšal relativno tveganje za primarni opazovani dogodek, sestavljen iz podvojitve vrednosti serumskega kreatinina, končne stopnje bolezni ledvic (ESRD – End stage renal disease) in smrtnosti iz kateregakoli vzroka. V skupini, ki je prejela irbesartan, je doseglo z ledvicami povezani primarni opazovani dogodek približno 33% bolnikov, v primerjavi z 39% pri skupini, ki je prejela placebo, in z 41% pri skupini, ki je prejela amlodipin [20% zmanjšanje relativnega tveganja v primerjavi s placebo ($p = 0,024$) in 23% zmanjšanje relativnega tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Ko so analizirali posamezne komponente primarnega opazovanega dogodka, niso ugotovili nobenega učinka na smrtnost iz kateregakoli vzroka, medtem ko so zaznali pozitiven trend kar zadeva zmanjšanje ESRD in pomembno zmanjšanje incidence, podvojitve koncentracije kreatinina v serumu.

Učinek zdravljenja so ocenjevali po podskupinah, ki so bile sestavljene po spolu, rasi, starosti, trajanju sladkorne bolezni, izhodiščnem krvnem tlaku, serumskem kreatininu in stopnji izločanja albumina. Pri podskupinah, ki so jih sestavljale ženske in temnopolti bolniki, ki sta predstavljali 32% oziroma 26% skupne v raziskavo vključene populacije, ugodnega vpliva na ledvice niso zaznali, čeprav intervali zaupanja tega ne izključujejo. Kar zadeva sekundarni opazovani dogodek usodnih in neusodnih srčno-žilnih dogodkov, ni bilo nobene razlike med tremi skupinami v skupni populaciji, čeprav so pri ženskah opazili povečano pogostnost pojavljanja neusodnih miokardnih infarktov, pri moških pa zmanjšano pogostnost pojavljanja neusodnih miokardnih infarktov v skupini, ki je prejela irbesartan, v primerjavi s skupino, v kateri so bolniki prejeli placebo. Pri ženskah, ki so prejemale irbesartan so opazili povečano pogostnost pojavljanja neusodnih miokardnih infarktov in možganske kapi, v primerjavi s skupino, ki je prejela amlodipin, medtem ko je bilo število sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja v celotni populaciji zmanjšano. Kljub temu pa niso ugotovili nobene ustrezne razlage za te ugotovitve pri ženskah.

Raziskava "Vplivi irbesartana na mikroalbuminurijo pri hipertenzivnih bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 2" (IRMA 2 – *Effects of irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive patients with Type 2 Diabetes Mellitus*) kažejo, da irbesartan v odmerku 300 mg upočasni napredovanje izražene proteinurije pri bolnikih z mikroalbuminurijo. IRMA 2 je bila s placebo nadzorovana dvojno slepa raziskava, v kateri so ugotavljali obolevnost pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalnim delovanjem ledvic (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl pri moških in $< 1,1$ mg/dl pri ženskah). V raziskavi so ugotavljali dolgotrajne učinke (2 leti) irbesartana na napredovanje klinične

(izražene) proteinurije (delež izločanja albumina s sečem (UAER – urinary albumin excretion rate) > 300 mg/dan, in povečanje UAER za najmanj 30% glede na izhodiščno vrednost). Predhodno določen ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mmHg. Kot pomoč pri doseganju ciljnega krvnega tlaka so po potrebi uporabljali tudi dodatna antihipertenzivna zdravila (razen zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko je bil pri vseh zdravljenih skupinah dosežen podoben krvni tlak, pa je izid izražene proteinurije doseglo manj oseb v skupini, ki je prejela 300 mg irbesartana (5,2%) kot v skupini, ki je prejela placebo (14,9%) ali skupini, ki je prejela 150 mg irbesartana (9,7%), kar kaže na 70% zmanjšanje relativnega tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri večjih odmerkih. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bilo opaziti že po treh mesecih, in se je nadaljevalo preko dveletnega obdobja. Vrnitev na normoalbuminurijo (< 30 mg/dan) je bila pogostejša pri skupini, ki je prejela 300 mg irbesartana (34%), kot pri skupini, ki je prejela placebo (21%).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po peroralnem jemanju se irbesartan dobro absorbira: raziskave absolutne biološke uporabnosti so pokazale vrednosti približno 60% do 80%. Sočasno uživanje hrane ne vpliva pomembno na biološko uporabnost irbesartana. Vezava na beljakovine v plazmi znaša približno 96%, vezava na krvne celice pa je zanemarljiva.

Volumen porazdelitve znaša 53 do 93 litrov. Po peroralnem ali intravenskem dajanju s ^{14}C označenega irbesartana, je 80% do 85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku mogoče pripisati nespremenjenemu irbesartanu.

Irbesartan izkazuje linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov od 10 do 600 mg. Opazili so manj kot sorazmerno povečanje peroralne absorpcije pri odmerkih, ki presegajo 600 mg (dvakratnik največjega priporočenega odmerka); mehanizem za to je neznan. Največje koncentracije v plazmi se dosežejo 1,5 do 2 uri po peroralnem jemanju. Skupen očistek iz telesa znaša 157 - 176 ml/min, ledvični očistek pa 3 - 3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 - 15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi se dosežejo v treh dneh po začetku odmerjanja enkrat dnevno. Pri ponavljajočem se odmerjanju enkrat dnevno je mogoče opaziti omejeno kopičenje irbesartana v plazmi (< 20%). V raziskavi so pri hipertenzivnih bolnicah v plazmi opazili nekoliko večje koncentracije irbesartana. Kljub temu pa ni bilo nikakršnih razlik v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerkov pri bolnicah ni bilo potrebno. Prav tako so bile pri irbesartanu vrednosti AUC in C_{maks} nekoliko večje pri starejših osebah (> 65 let) kot pri mlajših osebah (18 do 40 let). Vendar pa končni razpolovni čas ni bil pomembno spremenjen. Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Presnavljanje in izločanje

Irbesartan se presnavlja v jetrih preko glukuronidne konjugacije in oksidacije. Najpomembnejši presnovek v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* raziskave kažejo, da se irbesartan prvenstveno oksidira z encimom CYP2C9 citokroma P450; izoencim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Tako po peroralnem kot po intravenskem dajanju ^{14}C irbesartana je približno 20% radioaktivnosti

mogoče zaznati v seču, preostanek pa v blatu. Manj kot 2% odmerka se izloči s sečem v obliki nespremenjenega irbesartana.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki:

Farmakokinetiko irbesartana so ocenjevali pri 23 hipertenzivnih otrocih po dajanju enega ali več dnevniških odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg v časovnem obdobju štirih tednov. Izmed teh 23 otrok so pri 21 otrocih lahko opravili primerjavo farmakokinetike z odraslimi bolniki (dvanajst otrok je bilo starejših od 12 let, devet otrok je bilo starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bile C_{max} , AUC in hitrosti izločanja primerljive z vrednostmi, ki so jih ugotavljali pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 150 mg irbesartana dnevno. Po ponavljajočem se odmerjanju enkrat dnevno so zaznali omejeno kopičenje irbesartana v plazmi (18%).

Okvara ledvic:

pri bolnikih z okvaro ledvic ali pri tistih, pri katerih se izvaja dializa, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani.

Okvara jeter:

pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter raziskave niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov za nenormalno sistemsko toksičnost ali škodljivo delovanje na ciljni organ. V nekliničnih raziskavah varnosti uporabe zdravila so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makakih) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). V zelo velikih odmerkih (≥ 500 mg/kg/dan) je irbesartan pri podganah in pri makakih povzročil degenerativne spremembe na ledvicah (kot na primer intersticijski nefritis, tubularno distenzijo, bazofilne tubule, povečane plazemske koncentracije sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so posledica hipotenzivnih učinkov zdravila, ki povzročijo zmanjšan pretok v ledvicah.. Poleg tega je irbesartan povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerularnih celic (pri podganah pri odmerku ≥ 90 mg/kg/dan, pri makakih pa pri odmerku ≥ 10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe domnevajo, da jih povzroča farmakološko delovanje irbesartana. Zdi se, da pri terapevtskih odmerkih irbesartana pri ljudeh hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic ni pomembna.

Ni bilo nobenih dokazov za mutagenost, klastogenost ali karcinogenost.

V študijah na podganjih samcih in samicah plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili okrnjeni, niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so povzročili nekatere škodljive učinke pri podganah, ki so imele mladiče (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s smrtnostjo pri največjem odmerku. Opazili niso nobenih pomembnih vplivov na število rumenih teles, implantatov ali živih plodov. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj, ali sposobnost razmnoževanja pri potomcih. Študije na živalih kažejo, da lahko radioaktivno označeni irbesartan zaznamo v zarodkih podgan in kuncev. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

Rezultati raziskav z irbesartanom pri živalih so pokazali prehodne škodljive učinke (povečano ledvično pelvično kavitacijo, hidroureter ali podkožne edeme) pri zarodkih podgan, ta stanja pa so se po rojstvu popravila. Pri kuncih so pri odmerkih, ki so povzročali pomembne škodljive učinke pri materah, vključno s smrtjo, zabeležili abortuse ali zgodnjo resorpcijo. Pri podganah ali kuncih niso opazili nobenih teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Obloga tablete

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 6000
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E 171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz oPA/Al/PVC//Al in PVC/PVDC//Al: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 in 98 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-657/14 (75 mg)

5363-I-658/14 (150 mg)

5363-I-659/14 (300 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 08.07.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 15.05.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.11.2013