

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Iraben 75 mg filmsko obložene tablete
 Iraben 150 mg filmsko obložene tablete
 Iraben 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Iraben 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg irbesartana v obliki 86,11 mg irbesartanijevega klorida.

Iraben 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana v obliki 172,21 mg irbesartanijevega klorida.

Iraben 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana v obliki 344,43 mg irbesartanijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

75 mg: bele barve, ovalne oblike, velike 11 mm x 5,5 mm.

150 mg: bele barve, ovalne oblike, velike 13 mm x 8 mm.

300 mg: bele barve, ovalne oblike, velike 18 mm x 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Iraben je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg zdravila Iraben enkrat na dan s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja 150 mg zdravila Iraben enkrat na dan boljši 24-urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg zdravila. Vendar pa pride v poštev uvedba zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in pri starejših od 75 let.

Pri bolnikih, pri katerih enkratni dnevni odmerek po 150 mg zdravila Iraben ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali doda drugi antihipertenziv (gl. poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). Še zlasti se je izkazalo, da ima dodatek diuretika, npr. hidroklorotiazida, aditivni učinek z zdravilom Iraben (gl. poglavje 4.5).

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in diabetesom tipa 2 se mora zdravljenje uvesti z odmerkom po 150 mg irbesartana enkrat na dan in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat na dan, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Iraben za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in diabetesom tipa 2 temeljijo na študijah, v katerih je irbesartan bil uporabljen poleg drugih antihipertenzivov, potrebnih za doseganje ciljnega krvnega tlaka (gl. poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Bolnikom z okvarjenim ledvičnim delovanjem odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi je treba pretehtati možnost zdravljenja z manjšim začetnim odmerkom (75 mg) (gl. poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Z zdravljenjem bolnikov s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki

Pri starejših od 75 let je treba pretehtati možnost zdravljenja z začetnim odmerkom po 75 mg, vendar prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih običajno ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Iraben 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 uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen

Pri bolnikih, ki imajo zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja zmanjšan volumen krvi in/ali jim primanjkuje natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja je treba korigirati, preden se uporabi zdravilo Iraben.

Renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije edine delujoče ledvice se pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron poveča tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično odpovedovanje. Za irbesartan to sicer ni bilo dokumentirano, vendar pa je pričakovati podobne učinke pri antagonistih receptorjev angiotenzina II.

Okvara in presaditev ledvic

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Kadar se zdravilo Iraben uporablja pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočljiv reden nadzor koncentracije kalija in kreatinina v serumu. Z uporabo zdravila Iraben pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom in diabetesom tipa 2 ter ledvično boleznijo

Analiza rezultatov raziskave, v kateri so spremljali bolnike z napredovalo ledvično boleznijo, je pokazala, da učinki irbesartana na ledvične in srčno-žilne dogodke znotraj podskupin niso enaki. Še zlasti so se učinki izkazali kot manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (gl. 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

Kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Iraben pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali srčnega popuščanja. Pri ogroženih bolnikih je priporočljivo redno spremljanje koncentracije kalija v serumu (gl. poglavje 4.5).

Litij

Sočasno jemanje zdravila Iraben in litija ni priporočljivo (gl. poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Pri bolnikih z 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 tako, da zavirajo sistem renin-angiotenzin. Jemanje zdravila Iraben zato ni priporočljivo.

Splošno

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvično delovanje odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali osnovno ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije), je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali z antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo in v redkih primerih z akutno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.5). Kot velja za vse antihipertenzive, ima lahko izrazito znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo za posledico infarkt miokarda ali kap.

Tako kot zaviralci angiotenzinske konvertaze, tudi irbesartan in drugi angiotenzinski antagonisti manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri temnopoltih bolnikih kot pri bolnikih drugih ras. Vzrok je verjetno večja prevalenca stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (gl. poglavje 5.1).

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 ukiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija

Zdravljenje z irbesartanom so raziskovali pri otrocih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutno ni dovolj podatkov, ki bi podpirali razširitev uporabe na otroke, dokler ne bo zbranih več podatkov (gl. poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi

Drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana, vendar so znani podatki o varnem jemanju irbesartana in drugih antihipertenzivov, npr. zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnih diuretikov. Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravila Iraben povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo (gl. 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 (gl. poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem

Iz izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, je razvidno, da 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. heparin), zviša koncentracijo kalija v serumu, zato ni priporočljiva (gl. poglavje 4.4).

Litij

Sočasna uporaba litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze je povzročilo reverzibilno povečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. Poročila o podobnih učinkih pri irbesartanu so zelo redka. Uporaba takih kombinacij ni priporočljiva (gl. poglavje 4.4). Če se take kombinacije izkažejo za potrebne, se priporoča skrbno spremljanje serumske koncentracije litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), npr. selektivnih zaviralcev COX-2, acetilsalicilne kisline (več kot 3 g na dan) in neselektivnih NSAID, lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Tako kot z zaviralci ACE, sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje serumske koncentracije kalija, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslABLJENIM delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo piti dovolj tekočine. Po začetku sočasnega zdravljenja z irbesartanom in enim od nesteroidnih protivnetnih zdravil, je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom

V kliničnih raziskavah hidroklorotiazid ni vplival na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka prek CYP2C9, nekaj pa se ga presnovi tudi z glukuronidacijo. Nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij niso opazili pri sočasnem

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

jemanju irbesartana in varfarina, zdravila, ki se prav tako presnavlja prek CYP2C9. Vpliv CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana ni bil ocenjen. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem jemanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološke raziskave niso pokazale teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa nekoliko povečanega 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 ukiniti 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, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

Pri izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

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

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Iraben med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Iraben med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj uveljavljenim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

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

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

Plodnost:

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Upoštevati pa je treba, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V s placebom kontroliranih preizkušanjih pri bolnikih s hipertenzijo se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupino, zdravljeno z irbesartanom (56,2 %), in skupino, ki je dobivala placebo (56,5 %), ni razlikovala. Prenehanje zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih, ki so jemali irbesartan, manj pogosta (3,3 %) kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo (4,5 %). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim ledvičnim delovanjem so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji, in sicer pri 0,5 % bolnikov (torej občasno), kar je več kot pri placebo.

V nadaljevanju so zbrani neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preizkušanjih, v katerih je sodelovalo 1965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so jemali irbesartan. Učinki, označeni z zvezdico (*), se nanašajo na neželene učinke, o katerih so dodatno poročali pri več kot 2 % diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem in izraženo proteinurijo ter večjim deležem kot pri placebo.

Pogostost v nadaljevanju naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Neznana: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema:

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, urtikarija, anafilaktične reakcije, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje:

Neznana: hiperkaliemija

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Neznana: tinitus

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: zardevanje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pogosti: slabost/bruhanje
 Občasni: driska, dispepsija/zgaga
 Neznana: disgevizija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Občasni: zlatenica
 Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja:

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

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

Bolezni sečil:

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

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost
 Občasni: bolečine v prsih

Preiskave:

Zelo pogosti: Hiperkaliemija* se je pogosteje pojavljala pri diabetičnih bolnikih, zdravljenih z irbesartanom, kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4 % bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana, in pri 22 % bolnikov v skupini, ki je dobivala placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem in izraženo proteinurijo se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3 % bolnikov, ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3 % bolnikov, ki je dobivala placebo.

Pogosti: Pri preiskovancih, zdravljenih z irbesartanom, so pogosto (1,7 %) opazili pomembno povečanje plazemske kreatininske kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišično-skeletnimi dogodki. Pri 1,7 % bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili zmanjšanje vrednosti hemoglobina*, ki pa ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija: Med randomiziranim preizkušanjem, v katerem je sodelovalo 318 hipertenzivnih otrok in mladostnikov, starih od 6 do 16 let, so se med tritedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9 %), hipotenzija (2,2 %), omotica (1,9 %), kašelj (0,9 %). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preizkušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja povečane koncentracije kreatinina (6,5 %) in povečane vrednosti kreatinske kinaze (2 %).

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:

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrili toksičnosti. Kot posledico prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; lahko pa se pojavi tudi bradikardija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Iraben niso na voljo. Bolnika je treba skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi so tudi sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonist 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 prek receptorja AT₁, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroči povečanje plazemske koncentracije renina in angiotenzina II in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko koncentracijo kalija irbesartan uporabljen samostojno v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neaktivne presnovke. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak ob minimalni spremembi srčnega utripa. Znižanje krvnega tlaka je odvisno od dnevnega odmerka in kaže nagnjenje doseganja platoja pri odmerkih, večjih od 300 mg.

Dnevni odmerki od 150 do 300 mg pri bolnikih, ki so jim krvni tlak merili v ležečem ali sedečem položaju, so 24 ur po odmerku znižali sistolični oz. diastolični krvni tlak za 8–13 oz. 5–8 mm Hg več, kot se je znižal pri bolnikih v placebo skupini.

Največje znižanje krvnega tlaka je bilo doseženo od 3 do 6 urah po jemanju zdravila, antihipertenzivni učinek pa je trajal najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo znižanje krvnega tlaka še vedno 60 do 70 % največjega diastoličnega in sistoličnega odziva ob priporočenem odmerjanju. Dnevni odmerek po

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

150 mg povzroči podoben najnižji in srednji 24-urni odziv, kot če se isti dnevni odmerek uporabi v dveh odmerkih.

Učinek irbesartana na znižanje krvnega tlaka se pokaže po 1 do 2 tednih, največji učinek pa nastopi 4 do 6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinki se z dolgotrajnim zdravljenjem ohranijo.

Po prenehanju zdravljenja se krvni tlak postopoma vrne na začetno vrednost. Povratnega zvišanja krvnega tlaka po ukinitvi zdravila niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, pri katerih ni dosežen nadzor krvnega tlaka z odmerkom irbesartana enkrat na dan, dodatek majhnega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg na dan) povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka za 7–10 oz. 3–6 mm Hg (sistolčni oz. diastolčni).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost irbesartana. Podobno kot velja za druga zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Če ti bolniki sočasno z irbesartanom jemljejo še majhen odmerek hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg na dan), se njihov antihipertenzivni odziv približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali s sečem izločeno sečno kislino irbesartan nima klinično pomembnega učinka.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnim titracijskimi odmerki po 0,5 mg/kg (majhen odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (velik odmerek) irbesartana so po tritedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let (diabetes, družinska anamneza hipertenzije). Po koncu tritedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti – najnižji sistolični krvni tlak, izmerjen sede, v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mm Hg (pri majhnem odmerku), 9,3 mm Hg (pri srednjem odmerku) oz. 13,2 mm Hg (pri velikem odmerku). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjih vrednosti diastoličnega krvnega tlaka, izmerjenega sede, je bila 3,8 mm Hg (pri majhnem odmerku), 3,2 mm Hg (pri srednjem odmerku) oz. 5,6 mm Hg (pri velikem odmerku). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na učinkovino bodisi na placebo. Tistim, ki so dobivali placebo, se je sistolični krvni tlak v sedečem položaju zvišal za 2,4 mm Hg, diastolični pa za 2 mm Hg. Bolnikom, ki so dobivali majhen, srednji ali velik odmerek irbesartana se je sistolični krvni tlak v sedečem položaju spremenil za +0,1 mm Hg, diastolični pa za –0,3 mm Hg (gl. poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Klinično preizkušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) je pokazalo, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. Pri IDNT je šlo za dvojno slepo kontrolirano preizkušanje vpliva irbesartana na obolevnost in umrljivost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1715 bolnikih z visokim krvnim tlakom in diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1–3 mg/dl so raziskovali dolgotrajne učinke irbesartana (povprečje 2,6 leta) na napredovanje ledvične bolezni in umrljivost zaradi vseh vzrokov. Odmerek irbesartana so jim postopoma povečevali od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina pa od 2,5 do 10 mg oziroma odmerek placeba glede na to, koliko so ga prenesli. Bolniki v vseh zdravljenih skupinah so običajno jemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak: $\leq 135/85$ mm Hg ali znižanje sistoličnega krvnega tlaka za najmanj 10 mm Hg, če je bil izhodiščni krvni tlak > 160 mm Hg. V placebo skupini je ciljni krvni tlak doseglo 60 % bolnikov, v skupini, ki se je zdravila z irbesartanom, 76 %, v skupini, ki je jemala amlodipin pa 78 %. Irbesartan je pomembno zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek (podvojitve koncentracije serumskega kreatinina, končna

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ledvična odpoved in umrljivost zaradi vseh vzrokov). V skupini, ki je jemala irbesartan, je primarni sestavljen opazovani dogodek doseglo približno 33 % bolnikov, v placebo skupini 39 %, v skupini, ki se je zdravila z amlodipinom pa 41 % (20-odstotno relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom, $p = 0,024$; 23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom $p = 0,006$). Pri podrobnem proučevanju posameznih podrobnosti glavnega opazovanega dogodka niso opazili učinka na celotno umrljivost, opazili pa so znižanje pogostnosti končne ledvične odpovedi in pomembno zmanjšanje podvojitve koncentracij serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali tudi v podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, koncentracijo serumskega kreatinina in hitrost izločanja albuminov.

V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32 oz. 26 % celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav intervali zaupanja tega ne izključujejo.

V sekundarnem opazovanem dogodku, ki vključuje srčno-žilne dogodke s smrtnim izidom in brez, med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost miokardnih infarktov (MI) brez smrtnega izida pri ženskah in zmanjšano pogostost MI brez smrtnega izida pri moških v skupini, ki se je zdravila 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 MI brez smrtnega izida in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedovanja srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preizkušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 (IRMA 2 - Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) je pokazalo, da 300 mg irbesartana pri bolnikih z mikroalbuminurijo upočasnjuje napredovanje v očitno proteinurijo. IRMA 2 je bila dvojno slepa s placebom kontrolirana raziskava, v kateri so spremljali umrljivost pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl, pri ženskah $< 1,1$ mg/dl). Proučevali so dolgotrajne učinke (2 leti) irbesartana na napredovanje mikroalbuminurije v klinično (očitno) proteinurijo (izločanje albuminov s sečem > 300 mg/dan in povečanje izločanja za najmanj 30 % začetne vrednosti). V najprej opredeljeni ciljni krvni tlak je bil $\leq 135/85$ mm Hg. 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 v vseh skupinah dosegli podoben krvni tlak, je imelo v skupini, ki je jemala 300 mg irbesartana (5,2 %), opazovan dogodek očitno proteinurijo manj oseb kot v placebo skupini (14,9 %) ali v skupini, ki je jemala irbesartan 150 mg (9,7 %). To pomeni 70-odstotno relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom ($p = 0,0004$) pri večjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili izboljšanja hitrosti glomerulne filtracije. Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala skozi dveletno obdobje. V skupini, ki je jemala 300 mg irbesartana, je bila regresija na normoalbuminurijo (< 30 mg/dan) pogostejša (34 %) kot v placebo skupini (21 %).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 opažali 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira; raziskave so pokazale 60- do 80-odstotno absolutno biološko uporabnost. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko uporabnost irbesartana.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96-odstotna, vezava na krvne celice pa zanemarljiva. Volumen porazdelitve je 53 do 93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi ¹⁴C irbesartana prispeva 80 do 85 % radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Presnavlja se v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6 %). Raziskave *in vitro* kažejo, da se irbesartan primarno oksidira s citokromom P₄₅₀, encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov od 10 do 600 mg. Pri odmerkih, ki so večji od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili manj kot sorazmerno povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije doseže 1,5 do 2 uri po peroralni uporabi. Skupni telesni in ledvični očistek je 157–176 oz. 3–3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11 do 15 ur.

Koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja doseže v treh dneh po začetku odmerjanja zdravila enkrat na dan. Kopičenje irbesartana v plazmi (< 20 %) so opazili pri ponavljajočem odmerjanju zdravila enkrat na dan. V raziskavi so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom, razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana pa ni bilo. Prilaganje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in maksimalna koncentracija irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18–40 let), pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa pa ni bilo. Prilaganje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

Irbesartan in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in skozi ledvice. Po peroralnem ali intravenskem

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

dajanju ¹⁴C irbesartana se približno 20 % radioaktivnosti izloči z urinom, preostanek pa z blatom. Manj kot 2 % odmerka irbesartana se v nespremenjeni obliki izloči s sečem.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenjevali pri 23 hipertenzivnih otrocih 4 tedne tako po enkratnem kot po večkratnih manjših dnevnih odmerkih irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg. Pri 21 otrocih jo je bilo možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (12 otrok je bilo starejših od 12 let, 9 otrok je bilo starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili maksimalna koncentracija, AUC in hitrost očistka primerljivi rezultatom pri tistih odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana v plazmi (18 %).

Ledvična okvara

Farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali pri bolnikih na hemodializi niso pomembno spremenjeni. Irbesartana se ne odstrani s hemodializo.

Jetna okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso bili pomembno spremenjeni. Raziskave pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično pomembnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti so veliki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri opicah makako) povzročili zmanjšanje števila eritrocitov, koncentracij hemoglobina in hematokrita. Zelo veliki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in opicah makako sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so posledica hipotenzivnega učinka zdravila, ki povzroči zmanjšani pretok v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaklomerulnih celic (pri podganah pri ≥ 90 mg/kg/dan, pri opicah makako pri ≥ 10 mg/kg/dan). Vse te spremembe naj bi bile posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaklomerulnih celic pri človeku, ki jemlje terapevtske odmerke, nepomembna.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

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

Poskusi na živalih z irbesartanom so pokazali pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, hidroureter ali podkožne edeme), ki so izginili po rojstvu. Pri kunčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, ki so bili zelo toksični za samico, vključno s smrtnostjo. Pri podganah ali kuncih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Jedro tablete

manitol (E421)
hidroksipropilceluloza (E463)
nizkosubstituirana hidroksipropilceluloza
smukec (E553b)
makrogol 6000
hidrogenirano ricinusovo olje

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3000
smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Iraben 75 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Iraben 150 mg in 300 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija): 84 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija): 30 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC folija): 90 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/08/00791/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 3. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 3. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6.5.2019