

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irbegamma 75 mg filmsko obložene tablete
Irbegamma 150 mg filmsko obložene tablete
Irbegamma 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov:

50 mg laktoze monohidrat na 75 mg filmsko obloženo tableto Irbegamma.
100 mg laktoze monohidrat na 150 mg filmsko obloženo tableto Irbegamma.
200 mg laktoze monohidrat na 300 mg filmsko obloženo tableto Irbegamma.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Irbegamma 75 mg filmsko obložene tablete je bela, podolgovata, bikonveksna, približno 10,6 x 5,0 mm velika filmsko obložena tableta.
Irbegamma 150 mg filmsko obložene tablete je bela, podolgovata, bikonveksna, približno 12,6 x 6,0 mm velika filmsko obložena tableta.
Irbegamma 300 mg filmsko obložene tablete je bela, podolgovata, bikonveksna, približno 18,8 x 9,0 mm velika filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.
Zdravljenje ledvične bolezni pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

peroralna uporaba

Tableto je treba vzeti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode).

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje.

Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Irbegamma 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 zdravila Irbegamma ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. Pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, se je pokazal sinergistični učinek z zdravilom Irbegamma (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom s sladkorno boleznijo tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

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

Okvara ledvic: bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg).

Zmanjšanje intravaskularnega volumna: izgubo volumna in/ali natrija je treba nadomestiti pred uvedbo zdravila Irbegamma.

Okvara jeter: bolnikom z lažjo do srednje težko okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni kliničnih izkušenj.

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

Pediatrični bolniki: zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba irbesartana pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšanje intravaskularnega volumna: pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi 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 mora korigirati pred uvedbo zdravila Irbegamma.

Renovaskularna hipertenzija: pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije edine delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Irbegamma ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Okvara ledvic in presaditev ledvice: pri dajanju zdravila Irbegamma bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Irbegamma pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom s sladkorno boleznijo tipa 2 in ledvičnim obolenjem: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalim ledvičnim obolenjem kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enaki znotraj podskupin. Še zlasti so se učinki izkazali za manj ugodne 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 zdravilom Irbegamma pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti okvare ledvic, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

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

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze 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 zdravila Irbegamma ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali z osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti receptorjev 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 angiotenzinske konvertaze, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti receptorjev 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 med

nosečnostjo; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

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

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).

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 zdravilo Irbegamma varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci 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 zdravilom Irbegamma (glejte poglavje 4.4).

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

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih pri irbesartanu do sedaj poročajo zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če se takšna kombinacija izkaže kot potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

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

Dodatne informacije o medsebojnem delovanju irbesartana: 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

Nosečnost: Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov receptorjev 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 antagonisti receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3 "Predklinični podatki o varnosti").

V primeru izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje: Ker ni na razpolago podatkov glede uporabe zdravila Irbegamma med dojenjem, uporaba tega zdravila ni priporočljiva; namesto tega naj se v času dojenja zlasti novorojenčkov in nedonošenčkov raje uporablja alternativne načine zdravljenja z bolj prepoznavnim varnostnim profilom.

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 s 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 ($\geq 1/100$ 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči 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 učinkih:

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni:

Občasni: zardevanje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: spolna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

Preiskave:

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

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo: poleg neželenih učinkov, navedenih pri hipertenziji, so pri sladkornih hipertenzivnih bolnikih z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebo.

Pri sladkornih hipertenzivnih bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo so dodatno poročali o neželenih učinkih pri > 2% bolnikov in večjim deležem 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 sladkornih bolnikih zdravljenih z irbesartanom kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri sladkornih hipertenzivnih bolnikih z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 29,4% (zelo pogosto) bolnikov, ki so prejeli 300 mg irbesartana, in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri sladkornih hipertenzivnih bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija ($\geq 5,5$ mEq/l) pojavila pri 46,3% (zelo pogosto) bolnikov, ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini. Pri 1,7% (pogosto) hipertenzivnih bolnikih z napredovalim sladkornim ledvičnim obolenjem, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje koncentracije hemoglobina, ki ni bilo klinično pomembno.

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz spontanega poročila, zato pogostnosti teh neželenih učinkov ni mogoče oceniti:

Bolezni imunskega sistema:

Kot pri ostalih antagonistih receptorjev angiotenzina II so redko poročali o preobčutljivostnih reakcijah, kot so izpuščaj, koprivnica, angioedem.

Presnovne in prehranske motnje:

hiperkaliemija

Bolezni živčevja:

glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

tinitus

Bolezni prebavil:

dizgevizija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

hepatitis, nenormalno delovanje jeter

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani s povišanjem koncentracije 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 povišanje koncentracije kreatinina (6,5%) in povišanje 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.

Simptomi: Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija.

Zdravljenje: Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Irbegamma 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 odstrani.

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 (tipa AT₁) angiotenzina II.

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 plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih

pomembno ne vpliva. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite presnovke. 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 pred naslednjim odmerkom (npr. 24 ur po uporabi) 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 uporabi 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 zdravila Irbegamma 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. Povratnega učinka hipertenzije niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka

hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže

nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka pred naslednjim odmerkom za 7-10/3-6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Irbegamma. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki 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), je antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov podoben odzivu belcev.

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 ali ogroženih (sladkorna bolezen, družinska anamneza hipertenzije) 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) 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 irbesartan 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 ledvičnim obolenjem

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji (IDNT - Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvičnega obolenja. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Irbegamma na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Irbegamma (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvičnega obolenja in na smrtnost zaradi vseh vzrokov. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Irbegamma od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 mg do 10 mg, oziroma placebo, kot so ga tolerirali. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce beta, zaviralce 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 pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvičnega obolenja (ESRD - end-stage renal disease) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarni ledvično sestavljeni opazovani dogodek 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 opazovanega dogodka, niso opazili učinka na smrtnost zaradi vseh vzrokov, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupini žensk in podskupini temnopoltih bolnikov, ki sta predstavljali 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je intervali zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem opazovanem dogodku usodnih in neusodnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostnost neusodnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostnost neusodnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino.

Pri ženskah, v skupini z irbesartanom, so opazili povečano pogostnost neusodnih MI in kapi, kot pri ženskah, v skupini z amlodipinom, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Študija delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (IRMA 2), je pokazala, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, mikroalbuminurijo (30-300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških $\leq 1,5$ mg/dl in pri ženskah $< 1,1$ mg/dl). V študiji so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila Irbegamma 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 glomerulne filtracije (GFR - glomerular filtration rate). 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 zdravila Irbegamma 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. Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{14}C irbesartana, prispeva 80-85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni presnovek v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira s citokrom P450 encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek.

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov od 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili manj kot sorazmerno 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.

Stacionarne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat dnevnega 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 Cmax irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralni ali intravenski uporabi ^{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 Cmax, AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

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

Okvara jeter: pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni. Študije z bolniki s hudo okvaro jeter niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥ 500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so 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.

Študije na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri kunčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, ki so povzročili izrazite maternalne toksične učinke, vključno s poginom. Pri podganah ali kuncih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat (E468)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E572)
mikrokristalna celuloza (E460)
povidon K-30 (E1201)
predgelirani koruzni škrob
smukec (E553b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
makrogol 400
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC aluminija.

Pakiranje velikosti:

10 tablet

20 tablet

30 tablet

50 tablet

100 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Nemčija

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

75 mg: 5363-I-1137/10

150 mg: 5363-I-1138/10

300 mg: 5363-I-1139/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 07.06.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.07.2009