

POVZETEK ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ybersigax 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožna snov: 26 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zarezana, bela do skoraj bela, ovalna, bikonveksna z odtisnjeno črko "G" na eni strani in ravna na drugi strani.

Tableta se lahko razdeli na enaki polovici.

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

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Ybersigax 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 Ybersigax ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv. Še posebej pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, se je pokazal sinergistični učinek z zdravilom Ybersigax (glejte poglavje 4.5).

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

Koristi zdravljenja z zdravilom Ybersigax za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so dokazane z raziskavami, kjer so irbesartan uporabljali hkrati z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara: bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih na hemodializi pa je potrebno premisliti o nižjem začetnem odmerku (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Starejši bolniki: čeprav je treba pri bolnikih, starejših od 75, let premisliti o začetnem odmerku 75 mg, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki: uporaba irbesartana pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti (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

Zmanjšan intravaskularni volumen: 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 je treba zdraviti, preden se uporabi zdravilo Ybersigax.

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

Ledvična okvara in presaditev ledvic: pri dajanju zdravila Ybersigax bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča občasno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Izkušenj z uporabo zdravila Ybersigax pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo: analiza rezultatov študije z bolniki z napredovano ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčno-žilne dogodke niso enotni v vseh podskupinah. Predvsem so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri nebelcih (glejte poglavje 5.1).

Hiperkaliemija: kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Ybersigax pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča redno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Litij: sočasna uporaba litija in zdravila Ybersigax 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 Ybersigax ni priporočljiva.

Splošno: pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z encimskimi zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti receptorjev za angiotenzin 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 srčno-žilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap. Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri 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 za angiotenzin II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti 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 Ybersigax varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Ybersigax (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem: na podlagi izkušenj z uporabo drugih zdravil, 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 povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

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

Nesteroidni antirevmatiki: kadar sočasno jemljemo antagonist receptorjev za angiotenzin II in z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAR) lahko oslabi antihipertenzivni učinek. Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov receptorjev za angiotenzin II in NSAR lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v serumu, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, predvsem pri starejših bolnikih. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine, po uvedbi sočasnega zdravljenja pa je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9, v manjši meri pa tudi z glukuronidacijo. Pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9, ni opaznih nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij. 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 za angiotenzin II v prvem trimesečju nosečnosti 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).

Epidemiološki podatki niso pokazali tveganja za teratogeni učinek pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcu ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo nadzorovanih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov receptorjev za angiotenzin 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 receptorjev za angiotenzin nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom receptorjev za angiotenzin 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 receptorjev za angiotenzin II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagonistom receptorjev za angiotenzin II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje: Ker ni podatkov o uporabi irbesartana med dojenjem, irbesartan ni priporočljiv, zato so med dojenjem bolj priporočljive alternativne oblike zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti, še posebej v času dojenja novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raziskav o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso izvedli. Glede na farmakodinamične lastnosti irbesartana ni verjetno, da bi poslabšal to sposobnost. Pri upravljanju z vozili ali stroji je treba upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Pri testnih zdravljenjih bolnikov s hipertenzijo, pri katerih so nadzorovali placebo učinek, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2 %) in placebom (56,5 %) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila manj pogosta pri bolnikih z irbesartanom (3,3 %) kot pri bolnikih s placebom (4,5 %). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

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

Naslednja tabela predstavlja neželene učinke zdravila, o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejeli irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (*) se nanašajo na neželene učinke, o katerih so dodatno poročali pri > 2 % diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost neželenih učinkov, ki so navedeni spodaj, je določena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

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 s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco 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 v placebo skupini.

Pogosti: pogosto (1,7 %) so opazili pomembno povečanje vrednosti plazemske kreatinin kinaze pri

bolnikih, zdravljenih z irbesartanom. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišično-skeletnimi pojavi.

Pri 1,7 % bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina*, ki pa ni bilo klinično pomembno.

Srčne bolezni:

Občasni: tahikardija

Motnje živčnega sistema:

Pogosti: omotica, ortostatska omotica*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: kašelj

Gastrointestinalne motnje:

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišično-skeletna bolečina*

Žilne bolezni:

Pogosti: ortostatska hipotenzija*

Občasni: rdečica

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečina v prsih

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: spolne motnje

V obdobju trženja so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz spontanih poročil, zato je pogostnost teh neželenih učinkov neznana:

Motnje živčnega sistema:

Glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Tinitus

Gastrointestinalne motnje:

Disgevizija

Bolezni ledvic in sečil:

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

Bolezni kože in podkožja:

Levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Presnovne in prehranske motnje:

Hiperkaliemija

Bolezni imunskega sistema:

Preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Hepatitis, nenormalno delovanje jeter

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 povečanje vrednosti kreatinina (6,5 %) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2 % otrok.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila.
ATC oznaka: C09C A04.

Mehanizem delovanja: Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT1). 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 ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neaktivne metabolite.

Irbesartan za svojo učinkovitost ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost:

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevni odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150-300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8-13/5-8 mm Hg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka se doseže v 3-6 urah po jemanju zdravila, antihipertenzivni učinek pa traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60-70 % ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek irbesartana na znižanje krvnega tlaka je viden po 1-2 tednih, največji učinek pa nastopi 4-6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Povratne hipertenzije niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s samim irbesartanom ni dovolj učinkovito, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno poleg enkratnega dnevnega odmerka irbesartana doseže dodatno ureditev znižanja krvnega tlaka s placebom, in sicer v celoti za 7-10/3-6 mm Hg (sistolični/diastolični).

Učinkovitost irbesartana ni odvisna od starosti ali spola. 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), se antihipertenzivni odziv temnopolnih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa 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 ogroženih (diabetes, 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), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mm Hg (nizki odmerek), 9,3 mm Hg (srednji odmerek) oz. 13,2 mm Hg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP) je bila naslednja: 3,8 mm Hg (nizki odmerek), 3,2 mm Hg (srednji odmerek) oz. 5,6 mm Hg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mm Hg in SeDBP za 2,0 mm Hg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mm Hg in SeDBP za -0,3 mm Hg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje »Irbesartan pri diabetični nefropatiji« ("Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" - IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, nadzorovano preskušanje vpliva irbesartana na obolevnost in umrljivost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih s hipertenzijo in z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan

in serumskim kreatininom 1,0-3,0 mg/dl so raziskovali dolgotrajne učinke (povprečje 2,6 let) irbesartana na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno umrljivost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek irbesartana od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg oziroma placeba, kot so ga prenesli.

V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejeli 2 do 4 antihipertenzive (npr. diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak $\leq 135/85$ mm Hg ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mm Hg, če je bil začetni krvni tlak >160 mm Hg. 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 opazovane dogodke podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne umrljivosti. Približno 33 % bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi z 39 % pri placebo in 41 % v skupini z amlodipinom [20 % relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebo ($p = 0,024$) in 23 % relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom ($p = 0,006$)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent opazovanega dogodka niso opazili učinka na celokupno smrtnost, 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 podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32 % oziroma 26 % celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav jo interval zaupanja ne izključuje. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki fatalnih in nefatalnih srčno-žilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom opazili povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji število hospitalizacij zaradi odpovedi srca zmanjšalo. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Študija "Učinki irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih s hipertenzijo in z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2)" je pokazala, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je bila dvojno slepa, s placebo kontrolirana študija obolevnosti 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). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) irbesartana na napredovanje v klinično (izraženo) proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom - UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30 % začetne vrednosti). 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 kalcijevih kanalčkov). Medtem ko so v vseh skupinah dosegli podoben krvni tlak, je v skupini z irbesartanom 300 mg doseglo končno točko izražene proteinurije manj oseb (5,2 %) 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 placebo ($p = 0,0004$) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je

nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg irbesartana je bilo pogostejše (34 %) vračanje na normoalbuminurijo (< 30 mg/dan) kot v placebo skupini (21 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60-80 %. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana. Vežava na plazemske beljakovine je približno 96 %, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53-93 litrov. Po peroralni ali intravenski uporabi 14 C irbesartana prispeva nespremenjeni irbesartan 80-85 % radioaktivnosti v plazemskem obtoku. Irbesartan se presnavlja v jetrih glukuronidacijo in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6 %). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4 ima zanemarljiv učinek. Irbesartan kaže linearno farmakokinetiko, sorazmerno z odmerkom, v razponu odmerkov 10 do 600 mg.

Pri odmerkih, večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5-2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157-176 oziroma 3-3,5 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja irbesartana je 11-15 ur.

Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkratnega dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (< 20 %) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkratnega dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah s hipertenzijo. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in C_{max} irbesartana so bile pri starejših osebah (≥ 65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18-40 let).

Vendar pa ni bilo 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 peroralnem ali i.v. odmerjanju 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 farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili C_{max} , AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18 %) v plazmi.

Ledvična okvara: pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara: pri bolnikih z blago do zmerno cirozo farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Študije z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti so visoki odmerki irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan pri podganah in ≥ 100 mg/kg/dan pri 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.

Poskusi 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 zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
poloksamer 188
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hidroksipropilceluloza
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Ni podatkov.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ni posebnih navodil za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC aluminijevi pretisni omoti s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Galex, d.d.

Tišinska ulica 29g

9000 Murska Sobota

Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-1653/11 (150 mg – 14 tablet)

5363-I-1654/11 (150 mg – 28 tablet)

5363-I-1655/11 (150 mg – 30 tablet)

5363-I-1656/11 (150 mg – 56 tablet)

5363-I-1657/11 (150 mg – 84 tablet)

5363-I-1658/11 (150 mg – 90 tablet)

5363-I-1659/11 (150 mg – 98 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

9.9.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.11.2010