

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Irbenida, 150 mg, film tablete

Irbenida, 300 mg, film tablete

INN: irbesartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Irbenida, 150 mg, film tableta

Jedna tableta sadrži:

irbesartan 150 mg

Irbenida, 300 mg, film tableta

Jedna tableta sadrži:

irbesartan 300 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Irbenida, 150 mg, film tableta:

Bele, ovalne, bikonveksne, film tablete.

Irbenida, 300 mg, film tableta:

Bele, ovalne, bikonveksne, film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Irbenida je indikovano za lečenje esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Takođe je indikovano za lečenje bolesti bubrega kod odraslih pacijenata sa hipertenzijom i dijabetesom melitusom tip 2 kao deo antihipertenzivne terapije (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja je 150 mg jednom dnevno, sa hranom ili bez nje.

Lek Irbenida u dozi od 150 mg, jednom dnevno, generalno obezbeđuje bolju kontrolu krvnog pritiska tokom 24 sata nego doza od 75 mg. Ipak, treba razmotriti primenu početne doze od 75 mg, posebno kod pacijenata na hemodijalizi i kod pacijenata starijih od 75 godina.

Kod pacijenata kod kojih se ne postigne odgovarajuće sniženje krvnog pritiska primenom doze od 150 mg, jednom dnevno, doza leka Irbenida se može povećati na 300 mg ili se može uvesti još neki drugi antihipertenzivni lek (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Zapaženo je da posebno dodatak diuretika kao što je hidrohlortiazid ima aditivan efekat u kombinaciji sa irbesartanom (videti odeljak 4.5).

Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, terapiju treba započeti sa 150 mg irbesartana jednom dnevno, a zatim dozu titrirati do 300 mg jednom dnevno, što je preporučena doza održavanja za lečenje bolesti bubrega.

Korisno dejstvo leka Irbenida na bubrežnu funkciju kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 zasnovano je na studijama gde se irbesartan, po potrebi, koristio kao dodatak drugim antihipertenzivnim lekovima, u cilju postizanja adekvatnih vrednosti krvnog pritiska (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

**Primenom leka Irbenida nije moguće postići dozu od 75 mg. Za primenu irbesartana u dozi od 75 mg koristiti dostupne lekove odgovarajuće jačine.*

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Kod pacijenata na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje terapije manjom početnom dozom irbesartana 75 mg (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Nema kliničkog iskustva u primeni leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Iako za pacijente starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, prilagođavanje doze uglavnom nije neophodno kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Irbenida kod dece uzrasta od 0-18 godina nije dokazana.

Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primene

Lek Irbenida, film tablete, primenjuje se oralnim putem.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (navedenih u odeljku 6.1).
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Istovremena primena leka Irbenida sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Stanja sa smanjenim intravaskularnim volumenom

Simptomatska hipotenzija, posebno nakon prve doze, može se javiti kod pacijenata kod kojih postoji hipovolemija i/ili gubitak natrijuma usled jake terapije diureticima, ograničenog unosa soli, dijareje ili povraćanja. Zbog toga ova stanja treba korigovati pre primene irbesartana.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se pacijenti, koji imaju bilateralnu stenožu bubrežnih arterija ili stenožu arterije jedinog bubrega koji je u funkciji, leče medikamentima koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Iako to nije zabeleženo primenom leka Irbenida, slična dejstva se mogu očekivati sa antagonistima angiotenzin II receptora.

Oštećenje funkcije bubrega i transplantacija bubrega

Pri primeni leka Irbenida kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma i vrednosti kreatinina u serumu. Ne postoje iskustva u pogledu primene leka Irbenida kod pacijenata sa nedavnom transplantacijom bubrega.

Pacijenti sa hipertenzijom i sa dijabetesom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom

U analizama sprovedenim u studiji na pacijentima koji imaju uznapredovalu bolest bubrega, dejstva irbesartana i na renalne i na kardiovaskularne događaje nisu bila ujednačena u svim podgrupama. Njegov koristan efekat posebno je bio manji kod žena i pacijenata koji nisu bele rase (videti odeljak 5.1).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Zbog toga se dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron RAAS kombinovana istovremenom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se terapija dvostrukom blokadom RAAS ipak smatra apsolutno neophodnom, nju treba sprovesti samo pod nadzorom specijaliste uz intenzivno praćenje renalne funkcije, elektrolita i vrednosti krvnog pritiska. ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Hiperkalemija

Kao i pri primeni drugih lekova koji utiču na renin-angiotenzin-aldosteron sistem, može doći do hiperkalemije tokom terapije lekom Irbenida, posebno kada postoji oštećenje funkcije bubrega, klinička proteinurija usled dijabetesne nefropatije i/ili srčana insuficijencija. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu kod pacijenata sa ovim faktorima rizika (videti odeljak 4.5).

Hipoglikemija

Lek Irbenida može indukovati hipoglikemiju, posebno kod pacijenata obolelih od dijabetesa. Treba razmotriti odgovarajuću kontrolu glikemije kod pacijenata na insulinu ili oralnim antidijabeticima; može biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili oralnih antidijabetika kada je to indikovano (videti odeljak 4.5).

Litijum

Ne preporučuje se istovremena primena litijuma i leka Irbenida (videti odeljak 4.5).

Aortna i mitralna stenoza, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa drugim vazodilatatorima, lek Irbenida primeniti uz poseban oprez kod pacijenata sa aortnom, ili mitralnom stenozom, ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam

Kod pacijenata sa primarnim aldosteronizmom generalno neće doći do terapijskog odgovora na antihipertenzivne lekove čiji je mehanizam dejstva inhibicija renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Zbog toga se primena leka Irbenida ne preporučuje.

Opšta upozorenja

Kod pacijenata čiji vaskularni tonus i renalna funkcija zavise prvenstveno od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema (npr. pacijenti sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom ili pacijenti sa postojećim oboljenjem bubrega, uključujući stenožu renalne arterije), terapija ACE-inhibitorima ili antagonistima angiotenzin-II receptora koji deluju na ovaj sistem, povezana je sa akutnom hipotenzijom, azotemijom,

oligurijom ili, retko, akutnom renalnom insuficijencijom (videti odeljak 4.5). Kao i u slučaju primene bilo kog drugog antihipertenzivnog leka, prekomerno sniženje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je primećeno za inhibitore enzima angiotenzin konvertujućeg enzima, irbesartan i drugi antagonisti angiotenzina su očigledno manje efikasni u snižavanju krvnog pritiska kod populacije crne rase nego kod pripadnika ostalih rasa, verovatno zbog veće prevalencije stanja sa malim vrednostima renina u populaciji crne rase sa hipertenzijom (videti odeljak 5.1).

Trudnoća

Terapiju antagonistima angiotenzin II receptora ne treba započinjati u trudnoći. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba preusmeriti na antihipertenzivnu terapiju sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći, osim ukoliko se kontinuirana terapija antagonistima angiotenzin II receptora ne smatra neophodnom. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i uvesti odgovarajuću terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija

Primena irbesartana ispitivana je kod dece uzrasta od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dovoljni da podrže primenu kod dece ovog uzrasta (videti odeljke 4.8, 5.1 i 5.2).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Irbenida sadrži laktozu. Pacijenti koji boluju od retkog naslednog oboljenja netolerancije na galaktozu, laktaznog deficita ili loše glukozno-galaktozne apsorpcije ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lekovi

Istovremena primena sa drugim antihipertenzivnim lekovima može povećati hipotenzivna dejstva irbesartana, ipak, međutim lek Irbenida je bezbedno primenjivan sa antihipertenzivnim lekovima kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijumskih kanala dugog dejstva i tiazidni diuretici. Prethodna terapija velikim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od hipotenzije pri započinjanju terapije irbesartanom (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori

Podaci iz kliničkih studija pokazuju da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa povećanom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa pojedinačnom primenom lekova koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteron sistem RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4. i 5.1).

Preparati za nadoknadu kalijuma i diuretici koji štede kalijum

Na osnovu iskustva sa primenom lekova koji utiču na renin-angiotenzin sistem, ne preporučuje se istovremena primena sa diureticima koji štede kalijum, sredstvima za nadoknadu kalijuma, solima koje sadrže kalijum ili drugim lekovima koji mogu povećati koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin), s obzirom na to da može nastati hiperkalemija (videti odeljak 4.4).

Litijum

Pri istovremenoj primeni litijuma i ACE inhibitora prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti. Do sada su veoma retko zabeleženi slični efekti koji se odnose na istovremenu primenu litijuma i irbesartana. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ako se primena ove kombinacije smatra neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija litijuma u serumu.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Pri istovremenoj primeni antagonista angiotenzin II receptora i nesteroidnih lekova NSAIL (npr. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilnom kiselinom (>3 g/dnevno) i neselektivnim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva.

Kao i pri primeni ACE inhibitora, istovremena primena antagonista angiotenzin II receptora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguću akutnu renalnu insuficijenciju i porast koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već postojećom smanjenom renalnom funkcijom. Zbog toga je potreban izuzetan oprez, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati i sprovesti praćenje renalne funkcije po započinjanju istovremene terapije i periodično nakon toga.

Repaglinid

Irbesartan ima potencijal da inhibira OATP1B1. U jednoj kliničkoj studiji, je prijavljeno da je irbesartan povećao vrednosti C_{max} i PIK repaglinida (supstrat OATP1B1) za 1,8 odnosno 1,3 puta, kada je primenjen 1 sat pre repaglinida. U drugoj studiji, nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su ova dva leka primenjena istovremeno. Prema tome, može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetesnog leka, kao što je repaglinid (videti odeljak 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana

Kliničke studije su pokazale da hidrohlorotiazid ne utiče na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metaboliše putem CYP2C9, a u manjem stepenu glukuronidacijom. Nisu zapažene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije pri istovremenoj primeni irbesartana i varfarina, koji se takođe metaboliše putem CYP2C9. Efekti induktora CYP2C9, kao što je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartana nisu procenjeni. Irbesartan ne utiče na farmakokinetiku digoksina pri istovremenoj primeni.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba antagonista angiotenzin II receptora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba antagonista angiotenzin II receptora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi koji su u vezi sa rizikom od pojave teratogenih efekata nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu konačni, međutim, ne može se isključiti mali porast rizika. S obzirom na to da ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku vezanom za antagoniste angiotenzin II receptora (AIIRA), moguće je postojanje sličnog rizika i za ovu grupu lekova. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba preusmeriti na antihipertenzivnu terapiju sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći, osim ukoliko se kontinuirana terapija antagonistima angiotenzin II receptora ne smatra esencijalnom. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i uvesti odgovarajuću alternativnu terapiju.

Terapija antagonistima angiotenzin II receptora tokom drugog i trećeg trimestra izaziva fetotoksičnost (smanjenu renalnu funkciju, oligohidramnion, kasnu osifikaciju kostiju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežnu insuficijenciju, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima angiotenzin II receptora od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i lobanje.

Novorođenčad čije su majke bile na terapiji antagonistima angiotenzin II receptora treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

S obzirom na to da nema dovoljno informacija o upotrebi irbesartana tokom dojenja, ne preporučuje se njegova primena već treba primeniti alternativnu terapiju drugim lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, posebno pri dojenju novorođenčadi ili prevremeno rođenih beba.

Nije poznato da li se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi.

Postojeći farmakodinamski/toksikološki podaci koji se odnose na ženke pacova su pokazali da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju putem mleka (za detalje videti odeljak 5.3).

Plodnost

Irbesartan nema uticaja na plodnost ženki pacova i njihovo potomstvo primenom do doznih koncentracija koje indukuju prve znake toksičnosti roditelja (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskih karakteristika, mala je verovatnoća da će irbesartan imati uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama tokom lečenja, treba uzeti u obzir da se mogu javiti vrtoglavica ili malaksalost.

4.8. Neželjena dejstva

U placebo kontrolisanim ispitivanjima na pacijentima sa hipertenzijom, ukupna incidenca neželjenih dejstava se nije razlikovala među grupama na irbesartanu (56,2%) i placebom (56,5%). Prekid terapije zbog pojave bilo kog kliničkog ili laboratorijskog neželjenog dejstva je bio ređi kod pacijenata na irbesartanu (3,3%), nego kod pacijenata na placebo (4,5%). Incidenca neželjenih dejstava nije bila povezana sa dozom (u preporučenom opsegu doza), polom, uzrastom, rasom ili dužinom trajanja terapije.

Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom i mikroalbuminurijom i sa normalnom renalnom funkcijom, zabeležene su ortostatska vrtoglavica i ortostatska hipotenzija u 0,5% pacijenata (tj. povremeno), ali više nego kod pacijenata izloženih placebo.

U tabeli koja sledi predstavljena su neželjena dejstva koja su prijavljena u placebo-kontrolisanom ispitivanju u kome je 1965 pacijenata bilo na terapiji irbesartanom. Neželjena dejstva koja su obeležena zvezdicom (*) su dodatno prijavljena kod >2% hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom i hroničnom renalnom insuficijencijom i kliničkom proteinurijom, i češće nego kod pacijenata na placebo.

Neželjena dejstva, rangirana prema sistemu organa i učestalosti javljanja, mogu biti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i veoma retka ($< 1/10\,000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti

Navedena su i neželjena dejstva dodatno prijavljena tokom post-marketingškog perioda. Ova neželjena dejstva su izvedena iz spontaniz izveštaja.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremen o	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>						Anemija, Trombocitopenija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>						Reakcije preosetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, Anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>						Hiperkalemija, hipoglikemija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Vrtoglavica, ortostatska vrtoglavica*				Vertigo, glavobolja

<i>Poremećaji uha i labirinta</i>						Tinitus
<i>Kardiološki poremećaji</i>			Tahikardija			
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Ortostatska hipotenzija*	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine			
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			Kašalj			
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Nauzeja, povraćanje	Dijareja, dispepsija/ gorušica			Disgeuzija
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			Žutica			Hepatitis, poremećena funkcija jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>						Leukocito-klastični vaskulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Bolovi u mišićima i kostima*				Artralgija, mialgija (u nekim slučajevima povezana sa povećanjem kreatin kinaze u plazmi), mišićni grčevi
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>						Smanjena bubrežna funkcija, uključujući slučajeve renalne insuficijencije kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Seksualna disfunkcija			

<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		Umor	Bol u grudima			
<i>Ispitivanja</i>	Hiperkalijemija * ¹	Povećanje koncentracije kreatin kinaze u plazmi ² , smanjena koncentracija hemoglobina u plazmi * ³				

1 – Hiperkalijemija se češće javila kod pacijenata sa dijabetes melitusom na irbesartanu nego kod pacijenata na placebo. Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom kod kojih postoji mikroalbuminurija i normalna renalna funkcija, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se javila kod 29,4% pacijenata u grupi na 300 mg irbesartana i kod 22% pacijenata u grupi na placebo. Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom kod kojih postoji hronična renalna insuficijencija i manifestna proteinurija, hiperkalemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se javila kod 46,3% u grupi na irbesartanu i 26,3% pacijenata u grupi na placebo.

2 – Značajno povećanje koncentracije kreatin kinaze u plazmi je zapaženo kod 1,7% pacijenata na irbesartanu. Nijedan od ovih slučajeva nije povezan sa klinički dijagnostifikovanim mišićno koštanim događajima.

3 – Pad hemoglobina koji nije bio klinički značajan zapažen je kod 1,7% hipertenzivnih pacijenata sa uznapredovalom dijabetesnom nefropatijom koji su bili na irbesartanu.

Primena u pedijatriji

U randomiziranom ispitivanju sprovedenom na 318 dece sa hipertenzijom i adolescenata uzrasta od 6 do 16 godina, javila su se sledeća neželjena dejstva u tronedeljnoj dvostruko slepoj fazi ispitivanja: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), vrtoglavica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom periodu od 26 nedelja ovog ispitivanja, najčešći laboratorijski poremećaji bili su povećanje koncentracije kreatinina (6,5%) i povećane koncentracije kreatin kinaze kod 2% dece koja su primala lek.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Primena irbesartana kod odraslih u dozama do 900 mg dnevno tokom 8 nedelja nije pokazala toksičnost. Najčešći simptomi predoziranja su hipotenzija i tahikardija, mada se može javiti i bradikardija. Ne postoje posebne terapijske metode za lečenje predoziranja lekom Irbenida. Pacijenta treba pažljivo pratiti i sprovesti simptomatsku i suportivnu terapiju. Preporučuje se indukcija povraćanja i/ili gastrična lavaža. Može se primeniti i aktivni ugalj. Irbesartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antagonisti receptora angiotenzina II, monokomponentni

ATC šifra: C09CA04

Mehanizam dejstva

Irbesartan je oralno aktivni, selektivni antagonist angiotenzin II receptora (tip AT₁) snažnog dejstva. Očekuje se da blokira sva dejstva angiotenzina II koja su posredovana AT₁ receptorima, bez obzira na poreklo i način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam angiotenzin II (AT₁) receptora dovodi do povećanja koncentracija renina i angiotenzina II u plazmi, i do pada koncentracije aldosterona u plazmi. Irbesartan u preporučenim dozama ne deluje značajno na koncentraciju kalijuma u serumu. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin II i takođe razlaže bradikinin do neaktivnih metabolita. Irbesartan ne zahteva metaboličku aktivaciju za svoje dejstvo.

Klinička efikasnost:

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni pritisak uz minimalnu promenu frekvencije srca. Kod primene leka jednom dnevno, sniženje krvnog pritiska zavisi od doze sa tendencijom ka dostizanju platoa nakon primene doza iznad 300 mg. Doze od 150-300 mg, jednom dnevno, snižavaju krvni pritisak u ležećem ili sedećem položaju, u periodu od 24 sata nakon doziranja za približno 8-13/5-8 mm Hg (sistolni/dijastolni) više od onih vezanih za placebo. Maksimalno smanjenje krvnog pritiska se postiže za oko 3-6 sati nakon primene i efekat traje najmanje 24 sata. Nakon 24 sata, smanjenje krvnog pritiska bilo je 60-70% od odgovarajućeg maksimalnog dijastolnog i sistolnog odgovora pri preporučenim dozama. Primena doze od 150 mg, jednom dnevno, imala je sličan najniži i prosečni 24-satni odgovor kao i nakon doziranja dva puta dnevno istom ukupnom dnevnom dozom.

Smanjenje krvnog pritiska se zapaža nakon 1-2 nedelje od početka terapije irbesartanom, a maksimalni efekat se javlja nakon 4-6 nedelja. Antihipertenzivni efekat se održava tokom dugotrajne terapije. Po prestanku terapije, krvni pritisak se postepeno vraća na vrednosti pre primene leka. Nije zapažen efekat naglog skoka krvnog pritiska (engl. *Rebound hypertension*).

Efekti irbesartana i diuretika tipa tiazida na smanjenje krvnog pritiska su aditivni. Kod pacijenata kod kojih se primenom irbesartana ne postiže zadovoljavajuća kontrola krvnog pritiska, dodavanje malih doza hidrohlortiazida (12,5 mg), jednom dnevno, dovodi do daljeg placebo-prilagođenog smanjenja krvnog pritiska za oko 7-10/3-6 mm Hg (sistolni/dijastolni).

Efikasnost irbesartana nije uslovljena godinama ili polom. Kao što je slučaj i sa ostalim lekovima koji deluju na renin-angiotenzin sistem, primena irbesartana kao monoterapije izaziva značajno manji terapijski odgovor kod hipertenzivnih pacijenata crne rase. Kada se irbesartan primeni istovremeno sa malom dozom hidrohlortiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor kod pacijenata crne rase se približava odgovoru kod pacijenata bele rase.

Nije zapaženo klinički značajno dejstvo na mokraćnu kiselinu u serumu ili na izlučivanje mokraćne kiseline putem urina.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog pritiska nakon primene doza od 0,5 mg/kg (mala doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (velika doza) kao ciljnim dozama titriranja irbesartana, procenjeno je kod 318 dece sa hipertenzijom ili dece sa faktorima rizika uzrasta od 6 do 16 godina (dijabetes, hipertenzija u porodičnoj anamnezi) tokom perioda od tri nedelje. Po završetku perioda od 3 nedelje prosečno smanjenje sistolnog pritiska u odnosu na početno stanje u primarnim varijablama efikasnosti, sistolnog krvnog pritiska u sedećem položaju (engl. *seated systolic blood pressure*, SeSBP), bilo je 11,7 mmHg (mala doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg

(velika doza). Među ovim dozama nije zapažena značajna razlika. Prilagođena prosečna promena dijastolnog pritiska u sedećem položaju je bila 3,8 mmHg (mala doza), 3,2 mmHg (srednja doza), 5,6 mmHg (velika doza). Tokom narednog perioda od dve nedelje u kome su pacijenti ponovo randomizirani na irbesartan ili placebo, pacijenti koji su dobijali placebo su imali porast od 2,4 i 2,0 mmHg sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u sedećem položaju, u poređenju sa +0,1 i -0,3 mmHg promena kod pacijenata na irbesartanu (videti odeljak 4.2).

Hipertenzija i dijabetes tip 2 sa nefropatijom

Ispitivanje „*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)*” pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju nefropatije kod pacijenata sa hroničnom renalnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bila dvostruko slepa, kontrolisana studija morbiditeta i mortaliteta koja je poredila irbesartan, amlodipin i placebo. Kod 1715 hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dnevno i kreatininom u serumu u opsegu od 1,0-3,0 mg/dL, ispitivani su dugotrajni efekti (prosečno 2,6 godina) irbesartana na progresiju bolesti bubrega i mortaliteta svih uzroka. Pacijentima je doza irbesartana titrirana od 75 mg do doze održavanja od 300 mg, amlodipina od 2,5 mg do 10 mg, ili placebo prema toleranciji. Pacijenti u svim grupama su dobijali između 2 i 4 antihipertenzivna leka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) da bi se dostigla ciljna vrednost krvnog pritiska od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistolnog pritiska za 10 mmHg, ako je osnovna vrednost bila >160 mg. U placebo grupi, 60% pacijenata je dostiglo ciljnu vrednost krvnog pritiska, za razliku od 76% na irbesartanu, odnosno 78% pacijenata koji su uzimali amlodipin. Irbesartan značajno smanjuje relativni rizik od primarnog kombinovanog krajnjeg ishoda koji podrazumeva udvostručavanje kreatinina u serumu, terminalnu nefropatiju i mortalitet bilo kog uzroka. Približno 33% pacijenata u irbesartan grupi dostiglo je primarni kombinovani renalni krajnji ishod, u poređenju sa 39% i 41% u grupi na placebo, odnosno amlodipinu (20% smanjenja relativnog rizika u odnosu na placebo ($p=0,024$) i 23% smanjenja relativnog rizika u poređenju sa amlodipinom ($p=0,006$)). Kada su analizirane individualne komponente primarnog krajnjeg ishoda, nije zapažen nikakav efekat u odnosu na mortalitet bilo kog razloga, dok je postojao pozitivan trend u smanjenju terminalne nefropatije i značajno smanjenje u udvostručavanju kreatinina u serumu.

Uticaj terapije je procenjivan u podgrupama koje su formirane na osnovu pola, rase, uzrasta, trajanja dijabetesa, osnovnih vrednosti krvnog pritiska, serumskog kreatinina i ekskrecije albumina. U podgrupama žena i pripadnika crne rase koji su činili 32%, odnosno 26% ukupne ispitivane populacije, nije zapaženo korisno dejstvo na renalnu funkciju, iako intervali pouzdanosti to ne isključuju. Što se tiče sekundarnog parametra praćenja koga čine događaji sa smrtnim ishodom i oni bez smrtnog ishoda kardiovaskularnih događaji, nije bilo razlike između ove tri grupe u ukupnoj populaciji, iako je primećena povećana incidenca infarkta miokarda bez smrtnog ishoda kod žena, a smanjena incidenca bez smrtnog ishoda infarkta miokarda kod muškaraca koji su uzimali irbesartan, u poređenju sa pacijentima koji su bili u placebo grupi. Povećana incidenca bez smrtnog ishoda infarkta miokarda i moždanog udara zapažena je kod žena u grupi na irbesartanu, u odnosu na grupu na amlodipinu, dok je hospitalizacija usled srčane insuficijencije bila manja u ukupnoj populaciji. Međutim nisu pronađena odgovarajuća objašnjenja za ove rezultate kod žena.

Studija „*Dejstva irbesartana na mikroalbuminuriju kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2*” (engl. *Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus*”, IRMA 2) pokazala je da irbesartan od 300 mg odlaže progresiju manifestne proteinurije kod pacijenata sa mikroalbuminurijom. IRMA 2 je placebo kontrolisana dvostruko slepa studija morbiditeta, sprovedena na 590 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom renalnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dL kod muškaraca i $<1,1$ mg/dL kod žena). Studija je ispitivala dugotrajne efekte (2 godine) irbesartana na progresiju kliničke (manifestne) proteinurije (stopa bubrežne ekskrecije albumina, UAER) >300 mg/dnevno, i povećanje vrednosti UAER za najmanje 30% u odnosu na početnu vrednost). Određena ciljna vrednost krvnog pritiska je bila $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivni lekovi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora i dihidropiridinske blokatore kalcijumskih kanala) su dodati po potrebi, kako bi se postigla ciljna vrednost krvnog pritiska. Iako je slična vrednost krvnog pritiska postignuta u svim grupama, u grupi koja je uzimala 300 mg irbesartana, manje pacijenata (5,2%) je dostiglo krajnji ishod praćenja, koji je predstavljao manifestnu proteinuriju, nego u grupama na placebo (14,9%) ili u grupi koja je uzimala 150 mg irbesartana (9,7%), što pokazuje smanjenje relativnog rizika za 70% u odnosu na placebo ($p=0,0004$) pri primeni većih doza. Prateće poboljšanje brzine glomerularne funkcije nije zapaženo tokom prva tri meseca terapije. Usporavanje progresije do kliničke proteinurije je zapaženo u toku prva tri meseca terapije i nastavilo se tokom perioda od dve godine. Povratak

na stanje normoalbuminurije (<30 mg/dan) je bilo češće u grupi koja je uzimala irbesartan od 300 mg (34%) nego u grupi na placebo (21%).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

U dve velike randomizirane, kontrolisane studije ONTARGET (engl. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ispitivana je primena kombinacije ACE inhibitora i antagoniste angiotenzin II receptora. ONTARGET je bila studija sprovedena na pacijentima koji su u anamnezi imali kardiovaskularno ili cerebrovaskularno oboljenje ili dijabetes melitus tip 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ove studije nisu pokazale značajan koristan efekat na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Imajući u vidu slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora prema tome, ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da testira korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji koja se sastoji od primene ACE inhibitora ili blokatora angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, sa ili bez kardiovaskularne bolesti.

Studija je ranije prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Fatalni ishodi usled kardiovaskularnih uzroka i moždani udar su bili brožano frekventniji u grupi sa aliskirenom nego u placebo grupi, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su bili češće prijavljeni u grupi na aliskirenu u odnosu na placebo grupu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne upotrebe irbesartan se dobro resorbuje: u studijama apsolutne bioraspoloživosti dale su vrednosti od približno 60-80%. Istovremeni unos hrane ne utiče značajno na bioraspoloživost irbesartana.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je približno 96% sa neznatnim vezivanjem za ćelijske komponente krvi. Volumen distribucije je 53-93 litra.

Biotransformacija

Nakon oralne ili intravenske primene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulišuće radioaktivnosti u plazmi potiče od nepromenjenog irbesartana.

Irbesartan se metaboliše u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulišući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). Studije *in vitro* pokazuju da se irbesartan glukuronid primarno oksidiše putem CYP2C9 enzima citohorma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatnu ulogu.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu i dozno-proporcionalnu farmakokinetiku u rasponu doza od 10 do 600 mg. Kod primene doza preko 600 mg (dva puta veće od maksimalne preporučene doze), zapažen je porast manji od proporcionalnog nakon oralne primene; mehanizam ovog manjeg je nepoznat. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu nakon 1,5-2 sata od oralne upotrebe. Ukupni telesni i renalni klirens je 157-176, odnosno 3-3,5 mL/min. Terminalno poluvreme eliminacije irbesartana je 11-15 sati. Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu nakon 3 dana od početka primene. Uočena je ograničena akumulacija irbesartana (<20%) u plazmi nakon ponovljene primene jednom dnevno. U studiji su zapažene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi kod žena sa hipertenzijom. Međutim, nije bilo razlike u poluvremenu eliminacije i akumulaciji irbesartana. Nije potrebno prilagođavanje doze kod žena. Vrednosti PIK i C_{max} za irbesartan su takođe nešto veće kod starijih pacijenata (≥ 65 godina), nego kod mladih (18-40 godina). Ipak, poluvreme eliminacije nije značajno promenjeno. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starije životne dobi.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti se eliminišu i bilijarnim i renalnim putem. Nakon oralne ili intravenske administracije ^{14}C irbesartana, oko 20% radioaktivnosti je uočeno u urinu, a ostatak u fecesu. Manje od 2% unete doze se izlučuje u urinu kao nepromenjeni irbesartan.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana je ispitivana na 23 pedijatrijska pacijenta sa hipertenzijom nakon primene pojedinačne i ponovljenih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg u toku četiri nedelje. Od ukupno 23 ispitanika, farmakokinetika kod 21 pedijatrijskog pacijenta je bila uporediva sa farmakokinetikom odraslih (dvanaestoro dece preko 12 godina, devetoro dece između 6 i 12 godina). Rezultati su pokazali da su $C_{\max}$, PIK i stepen klirensa slični kao kod odraslih pacijenata koji su primali 150 mg irbesartana dnevno. Ograničena akumulacija irbesartana (18%) u plazmi zapažena je nakon ponovljene primene, jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili kod onih koji su na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu značajno promenjeni. Irbesartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom, farmakokinetički parametri irbesartana nisu značajno promenjeni. Studije nisu sprovedene kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne postoje dokazi o abnormalnoj sistemske toksičnosti ili toksičnosti ciljnog organa pri klinički relevantnim dozama. U pretkliničkim studijama bezbednosti, visoke doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dnevno kod pacova i ≥ 100 mg/kg/dnevno kod makaki majmuna) dovele su do redukcije parametara eritrocita (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit). Pri veoma velikim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) javile su se degenerativne promene na bubrezima (kao što su intersticijalni nefritis, distenzija tubula, bazofilne tubule, povećane koncentracije uree i kreatinina u serumu) kod pacova i makaki majmuna i smatraju se posledicama hipotenzivnih efekata leka koji vode do smanjenja bubrežne perfuzije. Dalje, irbesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih ćelija (kod pacova pri ≥ 90 mg/kg/dnevno, a kod makaki majmuna pri ≥ 10 mg/kg/dnevno). Smatra se da su sve ove promene posledica farmakološkog dejstva irbesartana. Pri terapijskim dozama irbesartana kod ljudi, hiperplazija/hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih ćelija nema nikakvog značaja.

Nema dokaza o mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije zabeležen uticaj na plodnost i reproduktivne sposobnosti u studijama na ženama i mužjacima pacova čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje izazivaju izvesnu toksičnost kod roditelja (od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvećim dozama. Nisu primećeni značajniji efekti na broj žutih tela, broj implantata ili živih fetusa. Irbesartan nije uticao na preživljavanje, razvoj ili reproduktivne sposobnosti potomstva. Studije na životinjama su pokazale da se radioobeležen irbesartan detektuje u fetusima pacova i kunića. Irbesartan se izlučuje u mleko pacova u laktaciji.

Studije na životinjama sa irbesartanom pokazale su prolazne toksične efekte (povećanu kavitaciju renalne karlice, hidroureter ili supkutani edem) kod fetusa pacova, koji su se povukli nakon rođenja. Kod kunića su zapaženi abortus ili rana resorpcija pri dozama koje uzrokuju značajnu maternalnu toksičnost, uključujući i mortalitet. Kod pacova ili kunića nisu zapaženi teratogeni efekti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Irbenida, 150 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

- laktoza, monohidrat
- skrob, kukuruzni preželatinizovan
- kopovidon
- kroskarmeloza-natrijum
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete - Opadry white:

- hipromeloza,
- makrogol 400
- titan-dioksid

Irbenida, 300 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

- laktoza, monohidrat
- skrob, kukuruzni preželatinizovan
- kopovidon
- kroskarmeloza-natrijum
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijum-stearat

Film(obloga) tablete - Opadry white:

- hipromeloza,
- makrogol 400
- titan-dioksid

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperature uslove čuvanja. Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Irbenida, 150 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Irbenida, 300 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC,
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Irbenida, 150 mg, film tableta: 515-01-01467-21-001

Irbenida, 300 mg, film tableta: 515-01-01468-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Irbenida, 150 mg, film tableta: 04.07.2011.

Irbenida, 300 mg, film tableta: 04.07.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

Irbenida, 150 mg, film tableta: 15.04.2022.

Irbenida, 300 mg, film tableta: 15.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2022.