CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan +pharma, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg irbesartanu.

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 50 mg laktozy jednowodnej i 0,450 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach ok. 8 x 15,5 mm, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.
Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

- Leczenie współistniejącej choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 jako część przeciwnadciśnieniowego postępowania terapeutycznego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Zazwyczaj zalecana początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg raz na dobę.
Tabletkę należy połknąć popijając odpowiednią ilością płynu (np szklanką wody).
Tabletkę można zażyć w czasie posiłku lub niezależnie od niego.

Preparat Irbesartan +pharma w jednorazowej dawce dobowej 150 mg zazwyczaj umożliwia lepszą kontrolę dobową ciśnienia tętniczego niż w dawce 75 mg. Jednak podczas rozpoczynania leczenia można rozważyć podanie preparatu w dawce 75 mg, zwłaszcza w przypadku pacjentów poddawanych hemodializie i osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat).
U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę preparatu Irbesartan +pharma można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy. Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z irbesartanem (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, leczenie należy rozpoczynać od dawki 150 mg irbesartanu podawanej raz na dobę i stopniowo zwiększać dawkę do 300 mg raz na dobę, czyli zalecanej dawki podtrzymującej w leczeniu współistniejącej choroby nerek.
Wykazanie korzystnego wpływu preparatu Irbesartan +pharma na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 jest oparte na badaniach klinicznych, w których irbesartan, jeżeli zachodziła taka konieczność, stosowany był w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej (75 mg) u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak jest doświadczeń klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od dawki 75 mg, chociaż zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież
Irbesartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej
Objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki preparatu, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi intensywnym leczeniem odwadniającym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany należy wyrównać przed zastosowaniem preparatu Irbesartan +pharma.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Chociaż nie udokumentowano takiego działania po zastosowaniu preparatu Irbesartan +pharma, to można się spodziewać podobnego efektu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki
W przypadku stosowania preparatu Irbesartan +pharma u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak jest doświadczeń w stosowaniu preparatu Irbesartan +pharma u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek
W analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osobników rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Hiperkaliemia
Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia preparatem Irbesartan +pharma może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z jawną proteinurią spowodowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym i (lub) niewydolnością serca. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Lit
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i preparatu Irbesartan +pharma (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny
Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna.
Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Irbesartan +pharma.

Uwagi ogólne
U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.
Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

Dzieci i młodzież
Irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale obecnie posiadane dane pozostają niewystarczające, aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne i inne leki przeciwnadciśnieniowe
Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie irbesartanu; jednakże irbesartan był bezpiecznie stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego o przedłużonym działaniu i tiazydowe leki moczopędne. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może spowodować zmniejszenie objętości krwi i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia preparatem Irbesartan +pharma (patrz punkt 4.4).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas
Z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i dlatego nie jest zalecane ich stosowanie (patrz punkt 4.4).

Lit
Donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4). Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne
W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To skojarzenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu
W badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, leku metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9 takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).
Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.
Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).
Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.
Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Z powodu braku informacji dotyczących stosowana irbesartanu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na te zdolności. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwania urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupą otrzymującą irbesartan (56,2%) i grupą otrzymującą placebo (56,5%). Przypadki przerwania leczenia z powodu klinicznych lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy oraz czasu trwania leczenia.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek, donoszono o występowaniu ortostatycznych zawrotów głowy i hipotonii ortostatycznej u 0,5% pacjentów (tj. niezbyt często), ale częściej niż w grupie placebo.

W poniższym zestawieniu zebrano działania niepożądane stwierdzone w badaniach kontrolowanych placebo, w których 1965 pacjentów otrzymywało irbesartan. Gwiazdką (*) oznaczono dodatkowe działania niepożądane występujące u > 2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością nerek oraz jawnym białkomoczem i występujące częściej niż w grupie placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

bardzo często (≥ 1/10)
często (≥ 1/100, < 1/10)
niezbyt często (≥ 1/1 000, < 1/100)
rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

bardzo rzadko (< 1/10 000)
nie znane (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Badania diagnostyczne

Bardzo często: hiperkaliemia* wystąpiła częściej u pacjentów z cukrzycą leczonych irbesartanem niż otrzymujących placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) wystąpiła u 29,4% pacjentów w grupie otrzymującej 300 mg irbesartanu i u 22% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z przewlekłą niewydolnością nerek i jawnym białkomoczem, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) wystąpiła u 46,3% pacjentów w grupie otrzymującej irbesartan i u 26,3% pacjentów w grupie placebo.

Często: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Żaden z tych przypadków nie miał związku ze zidentyfikowanymi klinicznie zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*, które nie było znaczące klinicznie, obserwowano u 1,7% nadwrażliwych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaawansowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym leczonych irbesartanem.

Zaburzenia serca
Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia układu nerwowego
Często: zawroty głowy, ortostatyczne zawroty głowy*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: nudności/wymioty
Niezbyt często: biegunka, niestrawność/zgaga

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle mięśniowo-szkieletowe*

Zaburzenia naczyniowe
Często: hipotonia ortostatyczna*
Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: znużenie
Niezbyt często: bóle w klatce piersiowej

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: zaburzenia czynności seksualnych

Następujące dodatkowe działania niepożądane zgłaszane były w okresie po wprowadzeniu irbesartanu do obrotu; były to zgłoszenia spontaniczne i dlatego częstość występowania tych działań niepożądanych nie jest znana:

Zaburzenia układu nerwowego
Bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika
Szumy uszne

Zaburzenia żołądka i jelit
Zaburzenia smaku

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Zaburzenie czynności nerek, w tym przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych (ang. leukocytoclastic vasculitis)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bóle stawowe, bóle mięśniowe (w pewnych przypadkach związane ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej), bolesne kurcze mięśni

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
Hiperkaliemia

Zaburzenia układu immunologicznego
Reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby.

Dzieci i młodzież
W 3 tygodniowym randomizowanym badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, obejmującym 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, występowały następujące działania niepożądane: ból głowy (7,9%), niedociśnienie tętnicze krwi (2,2%), zawroty głowy (1,9%), kaszel (0,9%) W 26 tygodniowej otwartej fazie tego badania, najczęstszymi odchyleniami od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej u 2% dzieci.

4.9 Przedawkowanie

Ekspozycja dorosłych pacjentów na dawki do 900 mg/dobę przez 8 tygodni nie ujawniła działania toksycznego.

Objawy
Do najbardziej prawdopodobnych objawów, których można spodziewać się po przedawkowaniu preparatu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii.

Leczenie
Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania preparatu Irbesartan +pharma. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu

przedawkowania może być przydatne podanie węgla aktywowanego. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, produkty proste
Kod ATC: C09C A04.

Mechanizm działania
Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT1). Uważa się, że irbesartan blokuje wszystkie działania angiotensyny II poprzez receptor AT1, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II.
Selektywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. Irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w osoczu. Irbesartan nie hamuje działania ACE (kinaza-II), enzymu, który wytwarza angiotensynę-II oraz rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

Skuteczność kliniczna

Nadciśnienie tętnicze
Irbesartan obniża ciśnienie tętnicze krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania preparatu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia plateau podczas stosowania dawek wiekszych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg podawane raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności preparatu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.
Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w ciągu 3-6 godzin od podania irbesartanu, a działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Po upływie 24 godzin, obniżenie ciśnienia krwi wynosiło 60-70% odpowiedniego maksymalnego obniżenia ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, występującego podczas stosowania zalecanych dawek. Podawanie dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności preparatu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.
Hipotensyjne działanie preparatu Irbesartan +pharma jest widoczne w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie preparatu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu preparatu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).
Skuteczność preparatu Irbesartan +pharma nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej.
Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na stężenie kwasu moczowego w surowicy lub jego wydalanie z moczem.

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). Pod koniec trzech tygodni średnie obniżenie, w stosunku do wartości wyjściowej, pierwszorzędowej zmiennej skuteczności skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. seated systolic blood pressure, SeSBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności preparatu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. seated diastolic blood pressure, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności preparatu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej).
W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek
„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej "(ang. "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial", IDNT") pokazuje, że irbesartan spowalnia postęp choroby nerek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i jawną proteinurią. IDNT było podwójnie ślepym, kontrolowanym badaniem, oceniającym zachorowalność i śmiertelność, w którym porównywano preparat zawierający irbesartan, amlodypinę i placebo. U 1715 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z cukrzycą typu 2, proteinurią ≥ 900 mg/dobę i stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie 1,0-3,0 mg/dl, badano długotrwały wpływ (średnio 2,6 roku) irbesartanu na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny.
Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę irbesartanu od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg, dawkę amlodypiny od 2,5 mg do 10 mg lub podawano placebo, w zależności od tolerancji. Pacjenci ze wszystkich leczonych grup otrzymywali typowo od 2 do 4 leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi ≤ 135/85 mmHg lub zmniejszenia ciśnienia skurczowego o 10 mmHg, w przypadku gdy początkowe ciśnienie skurczowe wynosiło > 160 mmHg. U sześćdziesięciu procent (60%) pacjentów z grupy placebo uzyskano docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast odsetek wyniósł 76% u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który składały się: podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, końcowe stadium choroby nerek lub śmiertelność, niezależnie od jej przyczyny. U około 33% pacjentów z grupy otrzymującej irbesartan wystąpił powyższy pierwotny złożony punkt końcowy, w porównaniu z 39% w grupie placebo i 41% w grupie amlodypiny [względne zmniejszenie ryzyka o 20% w porównaniu z placebo (p = 0,024) i o 23% w porównaniu z amlodypiną (p = 0,006)]. Podczas analizowania poszczególnych składowych pierwotnego złożonego punktu końcowego nie stwierdzono wpływu na ogólną śmiertelność, obserwowano pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków występowania podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.
Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu, nie stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności nie wyklucza tego. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i nie kończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego i udarów obserwowano u kobiet otrzymujących jako podstawowe leczenie irbesartan w porównaniu do pacjentów, u których podstawowym leczeniem była amlodypina, podczas gdy częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca zmniejszyła się w ogólnej populacji. Jednakże nie ustalono odpowiedniego wyjaśnienia tych danych u kobiet.

Badanie kliniczne „Wpływ Irbesartanu na Mikroalbuminurię u Pacjentów z Nadciśnieniem Tętniczym i Cukrzycą typu 2" (ang. ″Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2") pokazuje, że irbesartan w dawce 300 mg opóźnia wystąpienie jawnej proteinurii u pacjentów z mikroalbuminurią. IRMA 2 było badaniem kontrolowanym placebo, z użyciem podwójnie ślepej próby, oceniającym zachorowalność u 590 pacjentów z cukrzycą typu 2, mikroalbuminurią (30-300 mg/dobę) i prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi ≤ 1,5 mg/dl u mężczyzn i < 1,1 mg/dl u kobiet. W badaniu oceniano długotrwały wpływ (2 lata) irbesartanu na progresję zaburzeń nerkowych prowadzących do wystąpienia klinicznej (jawnej) proteinurii (wydalanie albumin z moczem (UAER) > 300 mg/dobę i zwiększenia UAER o co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowych). Wartość docelowego ciśnienia tętniczego krwi ustalono na ≤ 135/85 mmHg. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, u kilku osobników w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując względne zmniejszenie ryzyka 70% w porównaniu z placebo (p = 0,0004) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (< 30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Irbesartan dobrze wchłania się po podaniu doustnym: jego bezwzględną dostępność biologiczną określono w badaniach klinicznych na około 60-80%. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa znacząco na biodostępność irbesartanu. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji wynosi 53-93 litry. Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego 14C, 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na niezmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin.
Stężenie preparatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania preparatu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i Cmax irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznacząco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Irbesartan i jego metabolity są wydalane zarówno z żółcią jak i przez nerki. Zarówno po doustnym jak i dożylnym (iv.) podaniu irbesartanu znakowanego 14C około 20% radioaktywności jest odzyskiwane w moczu, a reszta w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalane w moczu jako nie zmieniony irbesartan.

Farmakokinetyka irbesartanu była oceniana u 23 dzieci z nadciśnieniem tętniczym po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek dobowych irbesartanu (2 mg/kg), do maksymalnej dawki dobowej 150 mg podawanej

przez cztery tygodnie. Farmakokinetyka 21 dzieci spośród danej grupy była oceniana w porównaniu z farmakokinetyką osób dorosłych (dwanaścioro dzieci w wieku ponad 12 lat, dziewięcioro w wieku pomiędzy 6-12 lat). Wyniki wykazały, że Cmax, AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzalnym dawkowaniu raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie się irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznacznie zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych kliniczne.
W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania preparatu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę).
Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po porodzie. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów notowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczność u matek, włącznie ze śmiertelnością. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

Makrogol 3350
Lecytyna sojowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 30, 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austria

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17986

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22.03.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.03.2011 r.