

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Farmaprojects, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg irbesartanu.

Substancje pomocnicze:

200 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Biała, owalna, dwuwypukła tabletki powlekana o wymiarach około 18,8 x 9,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

Leczenie choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, jako element przeciwnadciśnieniowego postępowania medycznego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy zażywać z odpowiednią ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg raz na dobę, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Irbesartan Farmaprojects w jednorazowej dawce dobowej 150 mg zazwyczaj umożliwia lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez 24 godziny, niż w dawce 75 mg. Jednakże, podczas rozpoczynania leczenia można rozważyć podanie dawki 75 mg, zwłaszcza u pacjentów leczonych hemodializą i osób w wieku podeszłym powyżej 75 lat.

U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi po podaniu 150 mg raz na dobę, dawkę produktu Irbesartan Farmaprojects można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny produkt przeciwnadciśnieniowy. Addycyjne działanie z produktem Irbesartan Farmaprojects wykazano zwłaszcza w przypadku dodatkowego zastosowania leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, leczenie należy rozpoczynać od dawki 150 mg irbesartanu raz na dobę i stopniowo zwiększać dawkę do 300 mg raz na dobę, to jest zalecanej dawki podtrzymującej w leczeniu współistniejącej choroby nerek.

Korzystny wpływ produktu Irbesartan Farmaprojects na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 wykazano w oparciu o badania kliniczne, w których irbesartan, jeżeli było to konieczne, w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi był stosowany dodatkowo z innymi produktami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów poddawanych hemodializie należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej (75 mg).

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: przed podaniem produktu Irbesartan Farmaprojects należy wyrównać objętość wewnątrznaczyniową i (lub) niedobór sodu.

Zaburzenia czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Brak doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

Pacjenci pediatryczni: irbesartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie pacjentów są niewystarczające (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną 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: u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem odwadniającym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki. Takie stany należy wyrównać przed podaniem produktu Irbesartan Farmaprojects.

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki: w przypadku stosowania produktu Irbesartan Farmaprojects u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak doświadczeń dotyczących podawania produktu Irbesartan Farmaprojects u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepieniu 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 produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia produktem Irbesartan Farmaprojects może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z jawną proteinurią spowodowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym i (lub) niewydolnością serca. U pacjentów z grupy ryzyka zaleca się dokładną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.5).

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Irbesartan Farmaprojects (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej: podobnie jak w przypadku innych produktów rozszerzających naczynia krwionośne, 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 produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Irbesartan Farmaprojects.

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 zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie 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 skutecznymi w zmniejszaniu 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 (AIIAs) u pacjentek w ciąży. 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 (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 produktu leczniczego.

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 lekami i inne rodzaje interakcji

Produkty moczopędne i inne leki przeciwnadciśnieniowe: inne preparaty przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie irbesartanu; jednakże Irbesartan Farmaprojects był bezpiecznie podawany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-adrenolityki, długo działający antagoniści kanału wapniowego i diuretyki tiazydowe. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami diuretyków może powodować zmniejszenie objętości krwi i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia produktem Irbesartan FP (patrz punkt 4.4).

Produkty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna, wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych

produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. heparyna), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i dlatego stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Lit: podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny zgłaszano występowanie przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Bardzo rzadko zgłaszano podobne działanie w przypadku stosowania irbesartanu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania takiego połączenia (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się staranną kontrolę stężenia litu w surowicy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego (> 3 g/dobę) i niselektywnych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania 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 zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. Takie połączenie należy stosować z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo podczas dalszego leczenia.

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 obserwowano znaczących interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania irbesartanu i warfaryny, produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C9. Nie badano wpływu produktów indukujących CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po jednoczesnym podawaniu irbesartanu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża: nie zaleca się stosowania antagonistów angiotensyny II (AIIRA) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dowody wynikające z badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże, nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Ponieważ nie ma kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może występować w przypadku produktów leczniczych z tej grupy. Jeśli ciągłe leczenie antagonistą angiotensyny II (AIIRA) nie jest niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy je zamienić na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, którego profil bezpieczeństwa podczas ciąży jest ustalony. Jeśli ciąża jest potwierdzona, należy natychmiast przerwać leczenie antagonistą angiotensyny II (AIIRA) i, jeśli właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Wiadomo, że przedłużona ekspozycja na antagonistów angiotensyny II (AIIRA) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na płód (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnione kostnienie czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3, Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Jeżeli po drugim trymestrze ciąży nastąpiła ekspozycja na antagonistów angiotensyny II (AIIRA), zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały antagonistów angiotensyny II (AIIRA), należy ściśle obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz także punkty 4.3 oraz 4.4).

Karmienie piersią: ze względu na brak danych dotyczących stosowania irbesartanu w okresie

karmienia piersią, nie zaleca się stosowania i w okresie karmienia piersią zalecane jest zastosowanie alternatywnego leczenia produktem o lepszym, ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza jeśli matka karmi noworodka lub niemowlę urodzone przedwcześnie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu irbesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W oparciu o właściwości farmakodynamiczne, jest mało prawdopodobne, aby irbesartan wywierał wpływ na te zdolności. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono według następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znane (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nadciśnienie tętnicze: 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.

W badaniach kontrolowanych placebo, w których 1965 pacjentów otrzymywało irbesartan zgłoszono następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności/wymioty

Niezbyt często: biegunka, niestrawność/zgaga

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: zaburzenia czynności seksualnych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Niezbyt często: bóle w klatce piersiowej

Badania laboratoryjne:

Często: u osób leczonych irbesartanem często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%). Żaden z tych przypadków nie miał związku ze

zidentyfikowanymi klinicznie zdarzeniami mięśniowo-szkieletowymi.

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek: dodatkowo do działań niepożądanych produktu wymienionych przy nadciśnieniu tętniczym, 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.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością nerek i jawną proteinurią donoszono o występowaniu następujących dodatkowych działań niepożądanych u > 2% pacjentów oraz częściej niż w grupie placebo:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ortostatyczne zawroty głowy

Zaburzenia naczyniowe:

Często: hipotonia ortostatyczna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Często: bóle mięśniowo-szkieletowe

Badania laboratoryjne:

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% (tj. bardzo często) 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 jawną proteinurią, hiperkaliemia (> 5,5 mEq/l) wystąpiła u 46,3% (tj. bardzo często) pacjentów w grupie otrzymującej irbesartan i u 26,3% pacjentów w grupie placebo. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, które nie było znaczące klinicznie, obserwowano u 1,7% (tj. często) pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaawansowaną chorobą nerek na tle cukrzycowym leczonych irbesartanem.

Następujące dodatkowe działania niepożądane zgłaszane były w okresie po wprowadzeniu irbesartanu do obrotu; były to zgłoszenia spontaniczne i nie można określić częstości ich występowania:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, zgłaszano występowanie rzadkich przypadków reakcji nadwrażliwości, takich, jak wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hiperkaliemia

Zaburzenia układu nerwowego:

Bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika:

Szumy uszne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby

ciśnienia tętniczego krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności produktu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi występuje w ciągu 3-6 godzin od podania irbesartanu, a działanie zmniejszające ciśnienie tętnicze utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Po 24 godzinach, zmniejszenie ciśnienia tętniczego 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 produktu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie produktu Irbesartan Farmaprojects występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu produktu 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 zmniejszenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mmHg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność produktu Irbesartan Farmaprojects nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak, jak w przypadku innych produktów leczniczych 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.

Zmniejszanie 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). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie zmniejszenie, 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 produktu, 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 produktu, 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 produkt leczniczy 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) wykazuje, że irbesartan spowalnia postęp choroby nerek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i jawną proteinurią. IDNT było podwójnie ślepe, kontrolowanym badaniem, oceniającym zachorowalność i śmiertelność, w którym porównywano produkt

Irbesartan Farmaprojects, 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) produktu Irbesartan Farmaprojects na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę produktu Irbesartan Farmaprojects od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg, dawkę amlodypiny od 2,5 mg do 10 mg lub podawano placebo, jako tolerowane. Pacjenci otrzymywali dawkę zwiększaną od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg produktu Irbesartan Farmaprojects, amlodypinę od 2,5 mg do 10 mg lub placebo, w zależności od tolerancji. Pacjenci we wszystkich grupach 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 te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% - u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny.

Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: dwukrotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, końcowe stadium choroby nerek (ESRD) lub śmiertelność, niezależnie od 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, zaobserwowano, 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 zgonem 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”) wykazuje, 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) produktu Irbesartan Farmaprojects 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 Farmaprojects w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Irbesartan wchłania się dobrze po podaniu doustnym: bezwzględna dostępność biologiczna określona w badaniach klinicznych wynosi 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 l. Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C , 80-85% radioaktywności stwierdzonej w osoczu krwi krążącej przypadało na nie zmieniony 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 produktu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu 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 C_{max} irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (> 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznacznie 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 ^{14}C , 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 pojedynczej i wielokrotnych dawek dobowych irbesartanu (2 mg/kg), do maksymalnej dawki dobowej 150 mg, podawanej przez cztery tygodnie. Spośród tych 23 dzieci ocena 21 mogła zostać przeprowadzona dla porównania z farmakokinetyką osób dorosłych (dwanaścioro dzieci w wieku ponad 12 lat, dziewięścioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że C_{max} , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych

otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco 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 klinicznie. 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 produktu leczniczego, 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

Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 29-32
Skrobia żelowana, kukurydziana
Talk

Otoczka:
Hypromeloza 5 cPs
Makrogoł 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek.

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium z perforacją.
56 x 1 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaprojects S.A
Santa Eulàlia 240-242
08902 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Hiszpania.

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO