

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Sandoz	75 mg, tabletki powlekane
Irbesartan Sandoz	150 mg, tabletki powlekane
Irbesartan Sandoz	300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 75 mg irbesartanu (*Irbesartanum*).

Każda tabletką powlekana zawiera 150 mg irbesartanu (*Irbesartanum*).

Każda tabletką powlekana zawiera 300 mg irbesartanu (*Irbesartanum*).

Substancja pomocnicza: 6,463 mg laktozy jednowodnej.

Substancja pomocnicza: 12,925 mg laktozy jednowodnej.

Substancja pomocnicza: 25,850 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym symbolem „75” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym symbolem „150” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym symbolem „300” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irbesartan Sandoz jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Wskazany jest również w leczeniu nefropatii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, jako jeden z elementów farmakologicznego leczenia przeciwnadciśnieniowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle zalecana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 150 mg raz na dobę. Irbesartan w dawce 150 mg raz na dobę zapewnia na ogół lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego w ciągu doby niż dawka 75 mg. Jednak należy rozważyć rozpoczęcie leczenia dawką 75 mg, zwłaszcza u pacjentów poddawanych hemodializie i u osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat).

U pacjentów, u których irbesartan w dawce 150 mg raz na dobę nie zapewnia dostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 300 mg lub dołączyć inne leki przeciwnadciśnieniowe. W szczególności wykazano, że dołączenie do irbesartanu leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, daje efekt addytywny (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 leczenie należy rozpoczynać od 150 mg irbesartanu raz na dobę, a następnie stopniowo zwiększać dawkę do 300 mg raz na dobę (preferowana dawka podtrzymująca w leczeniu nefropatii).

Korzystny wpływ irbesartanu na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 został wykazany na podstawie badań, w których irbesartan stosowano doraźnie jako lek uzupełniający obok innych leków przeciwnadciśnieniowych w celu uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów poddawanych hemodializie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (75 mg).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania irbesartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku nie jest zazwyczaj konieczne, chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (75 mg).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Irbesartan Sandoz u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie określono zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Irbesartan Sandoz należy przyjmować raz na dobę, niezależnie od posiłków.

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 płynu wewnątrznaczyniowego

Objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po pierwszej dawce leku, może występować u pacjentów z niedoborem płynów i (lub) sodu, spowodowanym intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Niedobory te należy wyrównać przed rozpoczęciem stosowania irbesartanu.

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe

Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek w przypadku, gdy produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) stosowane są u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Podobnego działania można oczekiwać podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II, chociaż nie zostało to udokumentowane w przypadku irbesartanu.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczepienie nerki

Jeśli irbesartan stosowany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania irbesartanu u pacjentów po niedawno wykonanym zabiegu przeszczepienia nerki.

Pacjenci z cukrzycą typu 2 z nadciśnieniem tętniczym i nefropatią

Analiza danych z badania przeprowadzonego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek wykazała, że wpływ irbesartanu na zdarzenia nerkowe i sercowo-naczyniowe nie był jednorodny we wszystkich podgrupach. Zwłaszcza wydaje się, że wpływ ten był mniej korzystny u kobiet i osób rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Hiperkaliemia

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia irbesartanem może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza w przypadku zaburzeń czynności nerek, jawnego białkomoczu na skutek nefropatii cukrzycowej i (lub) niewydolności serca. U pacjentów z grupy ryzyka zalecane jest ściśle kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

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

Pierwotny aldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem na ogół nie reagują na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Z tego względu stosowanie u nich irbesartanu nie jest zalecane.

Lit

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i irbesartanu (patrz punkt 4.5).

Stosowanie u pacjentów rasy czarnej

Zgodnie z obserwacjami dotyczącymi inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II są wyraźnie mniej skuteczne w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu z osobami innych ras. Może to wynikać z większego rozpowszechnienia małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należących do rasy czarnej (patrz punkt 5.1).

Ciąża

W okresie ciąży nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (ang. AIIRA). Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia AIIRA, u kobiet planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ostrzeżenia ogólne

U pacjentów, u których napięcie ściany naczyniowej i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub istniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia tętniczego, azotemii, skąpomoczu lub (rzadko) ostrej niewydolności nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu.

Dzieci i młodzież

Irbesartan był badany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, ale obecnie dostępne dane nie są

wystarczające, aby uzasadnić stosowanie u dzieci, aż do czasu uzyskania dalszych informacji (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Irbesartan Sandoz zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne i inne leki przeciwnadciśnieniowe

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą zwiększać hipotensyjne działanie irbesartanu, jednak irbesartan był bezpiecznie stosowany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-adrenolityki, antagoniści wapnia o długim czasie działania i tiazydowe leki moczopędne. Wcześniejsze stosowanie dużych dawek leków moczopędnych może spowodować hipowolemię i ryzyko niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia irbesartanem (patrz punkt 4.4).

Preparaty potasu i leki moczopędne oszczędzające potas

Jak wynika z doświadczeń dotyczących stosowania innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego połączenia takie nie są zalecane (patrz punkt 4.4).

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Podobne efekty po zastosowaniu irbesartanu były dotychczas zgłaszane bardzo rzadko. Z tego względu takie skojarzenie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne zastosowanie obydwu leków okaże się konieczne, zalecane jest staranne kontrolowanie stężeń litu w surowicy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę i niewybiórcze NLPZ) może nastąpić zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Skojarzone leczenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo później.

Dodatkowe informacje o interakcjach irbesartanu

W badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływał na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9, a w mniejszym stopniu w procesie glukuronidacji. Nie obserwowano istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania irbesartanu z warfaryną, która jest metabolizowana przez CYP2C9. Nie oceniano wpływu leków indukujących aktywność CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania irbesartanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży

(patrz punkt 4.4). Ich stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych badań epidemiologicznych w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne. Wiadomo, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnione kostnienie czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek i czaszki.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki były leczone antagonistami receptora angiotensyny II, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji stosowanie produktu Irbesartan Sandoz w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne wskazują na przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka samic szczurów (szczegóły w punkcie 5.3).

Płodność

Wykazano brak wpływu irbesartanu na płodność badanych szczurów i ich potomstwa, gdy podawany był w dawkach wywołujących pierwsze oznaki toksyczności dla rodziców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Irbesartan Sandoz na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale ze względu na jego właściwości farmakodynamiczne wpływ ten jest mało prawdopodobny. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że podczas leczenia mogą występować zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym całkowita częstość działań niepożądanych nie różniła się między grupą otrzymującą irbesartan (56,2%) i grupą otrzymującą placebo (56,5%). Przypadki przerwania leczenia z powodu klinicznych działań niepożądanych lub działań niepożądanych stwierdzanych w badaniach diagnostycznych występowały rzadziej u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%) niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość działań niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy lub czasu trwania leczenia.

Wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z mikroalbuminurią oraz prawidłową czynnością nerek ortostatyczne zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne notowano u 0,5% pacjentów (tj. niezbyt często), ale częściej niż w grupie placebo.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane notowane w trakcie kontrolowanych placebo badań u 1965 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących irbesartan. Objawy oznaczone gwiazdką (*) odnoszą się do działań niepożądanych zgłaszanych dodatkowo u ponad 2% pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą oraz przewlekłą niewydolnością nerek z jawną proteinurią i występujących częściej niż w grupie placebo.

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych określona została zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Wymieniono również działania niepożądane zgłaszane (doniesienia spontaniczne) po wprowadzeniu irbesartanu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	hiperkaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy ortostatyczne*
	Nieznana	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Nieznana	szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie ortostatyczne*
	Niezbyt często	nagłe zaczerwienienie skóry
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności/wymioty
	Niezbyt często	biegunka, niestrawność/zgaga
	Nieznana	zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	żółtaczką
	Nieznana	zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	ból mięśniowo-szkieletowy*
	Nieznana	ból stawów, ból mięśni (w niektórych przypadkach ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w osoczu), kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów obarczonych ryzykiem (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia funkcji seksualnych
Zaburzenia ogólne i	Często	uczucie zmęczenia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
stany w miejscu podania	Niezbyt często	ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Bardzo często	hiperkaliemia* występowała częściej u pacjentów z cukrzycą leczonych irbesartanem niż w grupie placebo. Wśród pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą z mikroalbuminurią oraz prawidłową czynnością nerek hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) występowała u 29,4% pacjentów otrzymujących irbesartan w dawce 300 mg i u 22% pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą oraz przewlekłą niewydolnością nerek i jawną proteinurią, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) występowała u 46,3% pacjentów otrzymujących irbesartan i u 26,3% pacjentów otrzymujących placebo.
	Często	znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej obserwowano często (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. W żadnym przypadku nie wiązało się ono z rozpoznawalnymi klinicznie zdarzeniami mięśniowo-szkieletowymi. U 1,7% leczonych irbesartanem pacjentów z nadciśnieniem i zaawansowaną chorobą nerek związaną z cukrzycą, obserwowano nieistotne klinicznie zmniejszenie stężenia hemoglobiny*.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu z udziałem 318 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, następujące działania niepożądane występowały podczas 3-tygodniowej fazy z podwójnie ślepą próbą: bóle głowy (7,9%), niedociśnienie tętnicze (2,2%), zawroty głowy (1,9%), kaszel (0,9%). W tym samym badaniu, podczas 26-tygodniowej fazy z jawną próbą, najczęściej obserwowanymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększona aktywność kinazy kreatynowej u 2% dzieci otrzymujących lek.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dane dotyczące osób dorosłych narażonych przez 8 tygodni na dawki do 900 mg/dobę nie ujawniły oznak działania toksycznego. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania, których można się spodziewać, są niedociśnienie tętnicze i tachykardia. Na skutek przedawkowania może również wystąpić bradykardia.

Leczenie

Brak szczególnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania irbesartanu. Pacjenta należy uważnie obserwować, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Sugerowane metody postępowania obejmują wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być przydatne podanie węgla aktywowanego. Irbesartan nie jest usuwany z organizmu metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II, kod ATC: C09CA04.

Irbesartan jest silnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁), aktywnym po podaniu doustnym. Irbesartan hamuje wszystkie działania angiotensyny II, zachodzące za pośrednictwem receptora AT₁, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Wybiórczy antagonizm wobec receptorów AT₁ dla angiotensyny II powoduje zwiększenie stężenia reniny i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. Sam irbesartan stosowany w zalecanych dawkach nie ma istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy. Irbesartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu wytwarzającego angiotensynę II i rozkładającego bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do postaci czynnej.

Skuteczność kliniczna:

Nadciśnienie tętnicze

Irbesartan zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi przy minimalnej zmianie częstości akcji serca. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego jest zależne od dawki w przypadku podawania leku raz na dobę. W dawkach powyżej 300 mg efekt hipotensyjny zmierza do stałego poziomu (plateau). Dawki 150-300 mg raz na dobę zmniejszają ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej i siedzącej średnio o 8-13/5-8 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe) przy najniższym stężeniu w osoczu (tj. po 24 godzinach od podania dawki). Efekt ten jest większy niż po podaniu placebo.

Maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w ciągu 3-6 godzin po podaniu leku, a efekt hipotensyjny utrzymuje się co najmniej przez 24 godziny. Po 24 godzinach zmniejszenie ciśnienia tętniczego stanowiło 60-70% wartości maksymalnych odpowiedzi ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po zastosowaniu zalecanych dawek. Podawanie dawki 150 mg raz na dobę pozwalało uzyskać podobne minimalne i średnie odpowiedzi w ciągu doby, jak w przypadku podawania tej samej dawki całkowitej dwa razy na dobę.

Działanie hipotensyjne irbesartanu jest widoczne w ciągu 1-2 tygodni, a maksymalne działanie występuje po upływie 4 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Po odstawieniu irbesartanu ciśnienie tętnicze stopniowo powraca do wartości sprzed leczenia. Nie obserwowano nadciśnienia tętniczego, jako efektu „z odbicia”.

Działanie hipotensyjne irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumuje się. U pacjentów, u których nie można uzyskać odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego samym irbesartanem, dodanie małej dawki (12,5 mg) hydrochlorotiazydu do irbesartanu podawanego raz na dobę powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego pod koniec okresu dawkowania o dodatkowe 7-10/3-6 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe) w stosunku do placebo.

Wiek i płeć nie mają wpływu na skuteczność irbesartanu. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym wykazują wyraźnie słabszą odpowiedź na irbesartan stosowany w monoterapii. Podawanie irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg) powodowało, że odpowiedź hipotensyjna u pacjentów rasy czarnej była zbliżona do uzyskiwanej u pacjentów rasy białej.

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na stężenie w surowicy i wydalanie z moczem kwasu moczowego.

Dzieci i młodzież

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego po podawaniu irbesartanu w dawkach 0,5 mg/kg mc. (małej), 1,5 mg/kg mc. (średniej) i 4,5 mg/kg mc. (dużej) było oceniane w ciągu 3 tygodni u 318 pacjentów (dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat) z nadciśnieniem tętniczym lub należących do grupy ryzyka (chorzy na cukrzycę, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie rodzinnym). Po zakończeniu trzytygodniowego okresu obserwacji średnie zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej głównego parametru oceny skuteczności (skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej przed

podaniem kolejnej dawki, SeSBP) wynosiło 11,7 mmHg (mała dawka), 9,3 mmHg (średnia dawka) i 13,2 mmHg (duża dawka). Nie stwierdzono znaczących różnic między podanymi dawkami. Skorygowana średnia zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej przed podaniem kolejnej dawki (SeDBP) wynosiła: 3,8 mmHg (mała dawka), 3,2 mmHg (średnia dawka) i 5,6 mmHg (duża dawka). W ciągu następnych dwóch tygodni, podczas których pacjenci byli ponownie przydzielani losowo do grupy otrzymującej aktywny produkt leczniczy lub placebo, u pacjentów z grupy placebo wartość SeSBP i SeDBP zwiększyła się, odpowiednio, o 2,4 i 2,0 mmHg, natomiast u pacjentów otrzymujących każdą z dawek irbesartanu zmiana wynosiła, odpowiednio, +0,1 i -0,3 mmHg (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z nefropatią

Badanie IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) pokazuje, że irbesartan hamuje postęp nefropatii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i jawnym białkomoczem. IDNT było badaniem kontrolowanym, z podwójnie ślepą próbą, porównującym chorobowość i śmiertelność u pacjentów otrzymujących irbesartan, amlodypinę i placebo. U 1715 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, z białkomoczem ≥ 900 mg/dobę i stężeniem kreatyniny w surowicy od 1,0 do 3,0 mg/dl, oceniano długotrwały wpływ (średnio 2,6 lat) irbesartanu na postęp nefropatii i zgony ze wszystkich przyczyn. W poszczególnych grupach stopniowo zwiększano dawkę: irbesartanu od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg, amlodypiny od 2,5 mg do 10 mg i placebo w zależności od tolerancji pacjenta. Pacjenci we wszystkich grupach terapeutycznych zazwyczaj otrzymywali od 2 do 4 leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-adrenolityczne, alfa-adrenolityczne) w celu uzyskania wstępnie ustalonej, docelowej wartości ciśnienia tętniczego, która wynosiła $\leq 135/85$ mmHg lub w celu zmniejszenia ciśnienia skurczowego o 10 mmHg, jeśli początkowo było ono większe niż 160 mmHg. Docelowe ciśnienie tętnicze osiągnęło 60% pacjentów w grupie placebo, natomiast w grupie otrzymującej irbesartan lub amlodypinę odsetek ten wynosił, odpowiednio, 76% i 78%. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko dla głównego (łącznego) punktu końcowego, który obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkową niewydolność nerek (ESRD) lub zgony ze wszystkich przyczyn. Około 33% pacjentów w grupie otrzymującej irbesartan osiągnęło główny nerkowy złożony punkt końcowy w porównaniu z 39% i 41% odpowiednio w grupie placebo i amlodypiny [względne zmniejszenie ryzyka w stosunku do placebo o 20% ($p=0,024$) i o 23% w stosunku do amlodypiny ($p=0,006$)]. W analizie poszczególnych składowych głównego punktu końcowego nie stwierdzono wpływu na zgony ze wszystkich przyczyn, natomiast zaobserwowano dodatni trend w kierunku zmniejszenia częstości ESRD i znaczące zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy.

Efekt kliniczny oceniano w podgrupach wyodrębnionych na podstawie płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowej wartości ciśnienia tętniczego, stężenia kreatyniny w surowicy i wydalania albumin. W podgrupie kobiet i osób rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% całkowitej badanej populacji, korzystny wpływ na nerki nie był oczywisty, choć przedziały ufności tego nie wykluczają. W odniesieniu do dodatkowego punktu końcowego (zdarzenia sercowo-naczyniowe zakończone i niezakończone zgonem) nie stwierdzono różnic między trzema grupami w całkowitej populacji badanych, chociaż zaobserwowano większą częstość występowania zawału serca niezakończonego zgonem u kobiet i mniejszą częstość występowania tego zdarzenia u mężczyzn z grupy otrzymującej irbesartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Większą częstość występowania zawału serca niezakończonego zgonem i udaru obserwowano u kobiet z grupy otrzymującej irbesartan w porównaniu z amlodypiną, podczas gdy częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca była zmniejszona w całej badanej populacji. Jednak wyniki obserwacji u kobiet nie zostały odpowiednio wyjaśnione.

Badanie IRMA 2 (Effects of irbesartan on Microalbuminemia in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) pokazuje, że irbesartan w dawce 300 mg opóźnia wystąpienie jawnego białkomoczu u pacjentów z mikroalbuminurią. Badanie IRMA 2 było badaniem kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, oceniającym chorobowość u 590 pacjentów z cukrzycą typu 2, mikroalbuminurią (30-300 mg/dobę) i prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl u mężczyzn i $<1,1$ u kobiet). W badaniu oceniano długotrwały (2 lata) wpływ irbesartanu na rozwój klinicznie jawnego białkomoczu (wydalanie albumin z moczem (UAER) >300 mg/dobę oraz zwiększenie UAER co najmniej o 30% w porównaniu z wartością początkową). Wstępnie

ustalone, docelowe ciśnienie tętnicze wynosiło $\leq 135/85$ mmHg. W razie konieczności dołączano dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów wapnia pochodnych dihydropirydyny), jako leki wspomagające w uzyskaniu docelowego ciśnienia tętniczego. Wprawdzie we wszystkich grupach terapeutycznych uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego, ale w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg liczba uczestników, którzy osiągnęli punkt końcowy w postaci jawnego białkomoczu, była mniejsza (5,2%) niż w grupie placebo (14,9%) lub w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%), co stanowi względne zmniejszenie ryzyka o 70% w stosunku do placebo ($p=0,0004$) w przypadku większej dawki. Związanej z tym poprawy przesączania kłębuszkowego (GFR) nie zaobserwowano podczas pierwszych trzech miesięcy leczenia. Spowolnienie rozwoju jawnego białkomoczu było widoczne już po trzech miesiącach i utrzymywało się w ciągu całego 2-letniego okresu obserwacji. 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

Wchłanianie i dystrybucja

Irbesartan dobrze się wchłania po podaniu doustnym, a badania wykazały, że całkowita biodostępność wynosi około 60-80%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa znacząco na biodostępność irbesartanu. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 96%, a wiązanie z elementami morfotycznymi krwi jest nieistotne.

Objętość dystrybucji wynosi od 53 do 93 l. Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego izotopem ^{14}C od 80 do 85% radioaktywności w osoczu stanowił niezmienny irbesartan.

Farmakokinetyka irbesartanu ma charakter liniowy i proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po doustnym podaniu dawek większych niż 600 mg (dwukrotnie większych od zalecanej dawki maksymalnej) obserwowane zwiększenie wchłaniania było mniejsze niż proporcjonalne. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po upływie 1,5 do 2 godzin od podania doustnego. Klirens całkowity i nerkowy wynosi, odpowiednio, 157-176 ml/min i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres półtrwania irbesartanu w fazie eliminacji wynosi 11-15 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 3 dni od rozpoczęcia przyjmowania leku raz na dobę. Po wielokrotnym dawkowaniu leku raz na dobę obserwowano niewielką kumulację irbesartanu w osoczu ($<20\%$). W jednym badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu pacjentek z nadciśnieniem tętniczym, jednak okres półtrwania i kumulacja irbesartanu nie wykazywały różnic. W związku z tym dostosowanie dawki irbesartanu u kobiet nie jest konieczne. Wartości AUC i $C_{\max}$ irbesartanu były również nieco większe u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż u osób młodszych (w wieku 18-40 lat), natomiast końcowy okres półtrwania nie zmieniał się znacząco. Dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Metabolizm i wydalanie

Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie na drodze glukuronidacji i utleniania. Głównym metabolitem obecnym w krążeniu jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest utleniany przede wszystkim przez izoenzym CYP2C9 układu cytochromu P450. Izoenzym CYP3A4 nie odgrywa istotnej roli.

Irbesartan i jego metabolity są wydalone zarówno drogą żółciową, jak i nerkową. Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego izotopem ^{14}C około 20% radioaktywności wykrywa się w moczu, a pozostałą część w kale. Mniej niż 2% dawki wydane jest z moczem w postaci niezmiennionej.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież: Farmakokinetykę irbesartanu oceniano u 23 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, którym podawano przez 4 tygodnie irbesartan w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych (2 mg/kg mc./dobę), maksymalnie do 150 mg/dobę. Spośród tych dzieci 21 zakwalifikowano do oceny

farmakokinetyki w porównaniu z osobami dorosłymi (dwanaścioro dzieci w wieku powyżej 12 lat, dziewięcioro w wieku od 6 do 12 lat). Wyniki pokazały, że wartości C_{max} , AUC i klirensu były porównywalne z obserwowanymi u osób dorosłych, które otrzymywały irbesartan w dawce 150 mg na dobę. Powtarzane dawkowanie raz na dobę powodowało niewielką kumulację irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie były znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany metodą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie były znacząco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na nieprawidłowości ogólnoustrojowe lub toksyczne działanie na narządy docelowe po zastosowaniu dawek o istotnym znaczeniu klinicznym. W nieklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania irbesartan w dużych dawkach (≥ 250 mg/kg mc./dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg mc./dobę u makaków) powodował zmniejszenie wartości parametrów czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). W bardzo dużych dawkach (≥ 500 mg/kg mc./dobę) irbesartan powodował u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne, zwiększone stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu). Zmiany te uznawane są za wtórny efekt działania hipotensyjnego leku, które prowadziło do zmniejszenia ukrwienia nerek. Ponadto irbesartan wywoływał rozrost lub przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg mc./dobę, a u makaków ≥ 10 mg/kg mc./dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutki działania farmakologicznego irbesartanu. W przypadku dawek leczniczych irbesartanu stosowanych u człowieka, rozrost lub przerost komórek aparatu przykłębuszkowego prawdopodobnie nie odgrywa żadnej roli.

Nie stwierdzono oznak działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego.

W badaniach na samicach i samcach szczura irbesartan nie zaburzał płodności ani zdolności reprodukcyjnych, nawet po podaniu doustnych dawek wywołujących u rodziców pewne działania toksyczne (od 50 do 650 mg/kg mc./dobę), włącznie ze śmiercią po podaniu największej dawki. Nie obserwowano znaczącego wpływu na liczbę torbieli luteinowych, liczbę implantacji lub żywych płodów. Irbesartan nie wpływał na przeżywalność, rozwój lub reprodukcję potomstwa. W badaniach na zwierzętach znakowany izotopowo irbesartan wykrywany był w płodach szczurów i królików. Irbesartan przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji.

Badania na zwierzętach wykazały przemijające działania toksyczne u płodów szczura (rozstrzeń miedniczek nerkowych, rozęcie moczowodu lub obrzęk tkanki podskórnej), które ustępowały po urodzeniu. U królików zanotowano poronienia lub wczesną resorpcję płodów przy dawkach powodujących znaczne działanie toksyczne u ciężarnych samic (włącznie z przypadkami śmiertelnymi). Nie obserwowano działania teratogennego u szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza 6 mPas
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 6000
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium i PVC/PVDC/Aluminium: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.
Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium i PVC/PVDC/Aluminium zawierające dawki jednostkowe: 56x1 i 100x1 tabletek powlekanych.
Butelka z HDPE z polipropylenową zakrętką: 100 i 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16070
Pozwolenie nr 16071
Pozwolenie nr 16072

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

20.10.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**