

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Pfizer, 75 mg, tabletki
Irbesartan Pfizer, 150 mg, tabletki
Irbesartan Pfizer, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Irbesartan Pfizer, 75 mg, tabletki
Każda tabletki zawiera 75 mg irbesartanu.

Irbesartan Pfizer, 150 mg, tabletki
Każda tabletki zawiera 150 mg irbesartanu.

Irbesartan Pfizer, 300 mg, tabletki
Każda tabletki zawiera 300 mg irbesartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Irbesartan Pfizer, 75 mg, tabletki
Tabletki niepowlekane, białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe z wytłoczonym symbolem „H 28” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o wielkości 10,8 mm x 5,7 mm.

Irbesartan Pfizer, 150 mg, tabletki
Tabletki niepowlekane, białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe z wytłoczonym symbolem „H 29” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o wielkości 13,7 mm x 7,3 mm.

Irbesartan Pfizer, 300 mg, tabletki
Tabletki niepowlekane, białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe z wytłoczonym symbolem „H 30” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o wielkości 17,3 mm x 9,2 mm.

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

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Produkt Irbesartan Pfizer w jednorazowej dawce dobowej 150 mg zazwyczaj umożliwia lepszą kontrolę dobową ciśnienia tętniczego niż w dawce 75 mg. Podczas rozpoczynania leczenia można jednakże rozważyć podanie dawki 75 mg, zwłaszcza w przypadku pacjentów poddawanych hemodializie i osób w wieku podeszłym powyżej 75 lat.

U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę produktu Irbesartan Pfizer 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, to jest zalecanej dawki podtrzymującej w leczeniu współistniejącej choroby nerek. Wykazanie korzystnego wpływu produktu Irbesartan Pfizer 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 docelowych wartości ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana 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

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Brak doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Irbesartan nie jest zalecany 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).

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu (np. jedną szklanką wody), w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

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 produktu. Takie stany należy wyrównać przed zastosowaniem irbesartanu.

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 produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Chociaż nie udokumentowano takiego działania po zastosowaniu irbesartanu, to można się spodziewać podobnego efektu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

W przypadku stosowania irbesartanu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Nie ma doświadczeń w stosowaniu irbesartanu u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w odniesieniu do zdarzeń 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 irbesartanem 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 irbesartanu (patrz punkt 4.5).

Zwężenie aorty i zastawki dwudzielnej, zawężająca kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych rozszerzających naczynia wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem aorty lub zastawki dwudzielnej (mitralnej) lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem 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 irbesartanu w tej grupie pacjentów.

Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne głównie 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 niedokrwinną lub inną postacią miażdżycy naczyń może prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan oraz inne leki z grupy antagonistów angiotensyny są mniej skuteczne w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami innych ras; prawdopodobnie jest to spowodowane 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 (AIIIRAs) 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 leczenie innym produktem (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież

Irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale obecnie posiadane dane są niewystarczające, aby stosować go w tej populacji, do czasu uzyskania dodatkowych informacji (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 był on 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 irbesartanem (patrz punkt 4.4).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas

Z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna, wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów 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 nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Lit

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Podczas jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (> 3 g/dobę) i nieselektywnymi NLPZ) może dojść do osłabienia 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 zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek w wywiadzie. 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 leczenia skojarzonego a także okresowo w późniejszym czasie.

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji irbesartanu

W badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wywierał wpływu na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji.

Nie stwierdzono znamienych 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 antagonistów receptora angiotensyny II (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 przy podawaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne zagrożenia mogą wiązać się z tą grupą produktów leczniczych. Jeżeli u pacjentek planujących ciążę kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, 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 stosowne leczenie.

Stwierdzono, że podawanie antagonisty 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 leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania irbesartanu podczas karmienia piersią, dlatego nie zaleca się jego podawania w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych produktów leczniczych posiadających lepszy profil bezpieczeństwa podczas karmienia piersią w szczególności, jeśli dotyczy to noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby 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 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 działań niepożądanych lub działań niepożądanych w badaniach diagnostycznych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość

występowania działań 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 poniższej tabeli 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 następujących definicji: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (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 ($\geq 5,5$ 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 ($\geq 5,5$ 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 i (lub) wymioty.

Niezbyt często: biegunka, niestrawność i (lub) zgaga.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowo-szkieletowe*.

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne*.

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: znużenie.

Niezbyt często: ból 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 jest nieznana**:

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), kurcze mięśni.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hiperkaliemia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby.

Dzieci i młodzież

Następujące zdarzenia niepożądane związane z irbesartanem występowały u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, w 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego: 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 diagnostycznych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej u 2% dzieci.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Ekspozycja dorosłych pacjentów na dawki do 900 mg/dobę przez 8 tygodni nie ujawniła działania toksycznego. Do najbardziej prawdopodobnych objawów, których można spodziewać się po przedawkowaniu produktu, należy niedociśnienie tętnicze, tachykardia i bradykardia.

Leczenie:

Brak danych na temat postępowania w przypadku przedawkowania irbesartanu.

Należy dokładnie obserwować pacjenta i 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 z organizmu 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 (kininaza-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 zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania produktu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy zmniejszeniem ciśnienia tętniczego a dawką; stężenie stacjonarne osiąga się podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki od 150 do 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. Maksimum działania hipotensyjnego występuje w ciągu 3-6 godzin od podania irbesartanu, a działanie zmniejszające ciśnienie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Po upływie 24 godzin, zmniejszenie ciśnienia tętniczego wynosiło 60-70% maksymalnego zmniejszenia 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 podzielonych.

Hipotensyjne działanie irbesartanu pojawia się 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 tętnicze stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia. Działania zmniejszające ciśnienie tętnicze irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych zmniejszają ciśnienie krwi w sposób addytywny. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie uzyskano zadowalającego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, dodanie małej dawki

hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności produktu leczniczego o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność irbesartanu nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym 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.

Przeciwnadciśnieniowe działanie irbesartanu po zastosowaniu dawek docelowych w wysokości 0,5 mg/kg masy ciała (mała), 1,5 mg/kg masy ciała (średnia) i 4,5 mg/kg masy ciała (duża) było oceniane przez okres trzech tygodni w 318 osobowej grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, z nadciśnieniem tętniczym lub obecnymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). Na końcu okresu obserwacji 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). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między poszczególnymi dawkami. 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 do grup otrzymujących irbesartan lub 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*) wykazało, 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 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 zależności od tolerancji lub podawano placebo. Pacjenci ze wszystkich leczonych grup otrzymywali zazwyczaj od 2 do 4 leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi $\leq 135/85$ 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 ten 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: podwojenia 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, zaobserwowano, pozytywny trend w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków występowania podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Skuteczność leczenia oceniano w podgrupach pacjentów w zależności od płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem. 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 niekończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w całej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania niekończących się śmiercią zawałów serca u kobiet i zmniejszenie częstości niekończących się śmiercią zawałów serca u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy placebo. Zwiększenie częstości występowania niekończących się śmiercią zawałów serca 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 całej badanej 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"*) wykazało, 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 $\leq 1,5$ 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 $\leq 135/85$ mmHg. Jeżeli zachodziła taka konieczność, w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, pacjenci otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny). We wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi. W grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg pacjentów (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy w postaci jawnej proteinurii. Stanowi to względne zmniejszenie ryzyka o 70% w porównaniu z placebo ($p = 0,0004$) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate, GFR*). Zwolnienie progresji choroby w postaci jawnej 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% chorych) niż w grupie placebo (21% chorych).

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 komórkowymi krwi. Objętość dystrybucji wynosi 53-93 litry. Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C , 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na niezmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzężanie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest utleniany głównie 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 proporcjonalny, ale mniejszy wzrost wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm

tego zjawiska jest nieznan. 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 jednym z badań obserwowano nieco większe stężenie 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 konieczna zmiana dawkowania. Wartości AUC i C_{max} irbesartanu były również nieco większe u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osób młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania nie był znacząco zmieniony. Nie ma konieczności zmiany 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 niezmienny 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, u 21 dokonano porównania z farmakokinetyką osób dorosłych (dwanaścioro dzieci w wieku ponad 12 lat, dziewięcioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Stwierdzono, że C_{max} , AUC i wartości klirensu były porównywalne z obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po wielokrotnym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczoną kumulację irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco 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 stosowanych 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). Uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania irbesartanu, który powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost i (lub) 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 i (lub) 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, wodonercze 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hypromeloza
Polisorbat 80
Talk
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Sodu stearylofumaran

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/PVDC/Aluminium zawierające: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek.

Butelki z HDPE z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym zawierające: 30 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

8. NUMER 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**