

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irprestan, 75 mg, tabletki powlekane  
Irprestan, 150 mg, tabletki powlekane  
Irprestan, 300 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Irprestan, 75 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg irbesartanu.

Irprestan, 150 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg irbesartanu.

Irprestan, 300 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg irbesartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Irprestan, 75 mg, tabletki powlekane. Tabletki są białe, owalne, obustronnie wypukłe, o wymiarach 5,2 x 10 mm z oznaczeniem „I” po jednej stronie i „75” po drugiej stronie.

Irprestan, 150 mg, tabletki powlekane. Tabletki są białe, owalne, obustronnie wypukłe, o wymiarach 6,5 x 12,7 mm z oznaczeniem „I” po jednej stronie i „150” po drugiej stronie.

Irprestan, 300 mg, tabletki powlekane. Tabletki są białe, owalne, obustronnie wypukłe, o wymiarach 8,2 x 16 mm z oznaczeniem „I” po jednej stronie i „300” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych.  
Leczenie choroby nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, jako część przeciwnadciśnieniowego postępowania terapeutycznego (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa i podtrzymująca to 150 mg raz na dobę. Irprestan w dawce 150 mg raz na dobę zazwyczaj umożliwia lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez 24 godziny niż w dawce 75 mg. Podczas rozpoczynania leczenia można jednakże rozważyć podanie produktu w dawce 75 mg, zwłaszcza w przypadku pacjentów hemodializowanych i osób w podeszłym wieku, powyżej 75 lat.

U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia podczas podawania 150 mg raz na dobę, dawkę produktu leczniczego Irprestan można zwiększyć do 300 mg lub zastosować

dotatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy. Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addytywne 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, co stanowi zalecaną dawkę podtrzymującą w leczeniu współistniejącej choroby nerek. Korzystny wpływ irbesartanu na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 wykazano w badaniach klinicznych, w których irbesartan był stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w zależności od potrzeb, w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej (75 mg) u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym 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 rozpoczęcie leczenia od dawki 75 mg, to zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności irbesartanu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Irprestan z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### **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 zastosowaniem produktu leczniczego Irprestan.

#### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek podczas leczenia produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-

aldosteron. Choć nie udokumentowano takiego działania po zastosowaniu irbesartanu, można się spodziewać podobnego efektu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

W przypadku stosowania produktu leczniczego Irprestan u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak doświadczeń dotyczących stosowania irbesartanu u pacjentów po niedawno przeżytym 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 odniesieniu do incydentów nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osób rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Hiperkaliemia

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia produktem leczniczym Irprestan może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z jawną proteinurią spowodowaną chorobą nerek o podłożu cukrzycowym i (lub) niewydolnością serca. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

#### Hipoglikemia

Produkt leczniczy Irprestan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

#### Lit

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu leczniczego Irprestan (patrz punkt 4.5).

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

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

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Irprestan.

#### Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń i czynność nerek są w dużym stopniu 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 ostrym niedociśnieniem, azotemią, oligurią lub w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub zaburzeniami ukrwienia mózgu może prowadzić do zawału serca lub udaru. Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z pacjentami innych ras; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

#### Dzieci i młodzież

Irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku od 6 do 16 lat, ale obecnie posiadane dane są niewystarczające, aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu, kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentki planującej ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy odstawić tak szybko, jak jest to możliwe, i jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancja pomocnicza:

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkę powlekanej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Leki moczopędne i inne leki przeciwnadciśnieniowe

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie irbesartanu; jednakże irbesartan był bezpiecznie stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-adrenolityki, antagoniści wapnia 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 produktem leczniczym Irprestan (patrz punkt 4.4).

#### Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna, stwierdzono, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i dlatego nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### Lit

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

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g na dobę) i niewybiórcze 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 uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie powinno być stosowane z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w późniejszym czasie.

#### Repaglinid

Irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan, podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał  $C_{max}$  i AUC repaglinidu (substratu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

#### Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu

W badaniach klinicznych, farmakokinetyka irbesartanu nie jest zaburzona przez hydrochlorotiazyd. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania irbesartanu i warfaryny, produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

Produkty lecznicze zawierające aliskiren lub inhibitory ACE

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych odnośnie ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs), podobne ryzyko może występować dla tej grupy produktów leczniczych. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny nie jest niezbędna, u pacjentki planującej ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIRAs należy przerwać tak szybko, jak jest to możliwe, i jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3).

W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego w celu skontrolowania czaszki i czynności nerek płodu.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs podczas ciąży należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Z powodu braku dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu Irprestan podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Podczas karmienia piersią preferowane jest leczenie alternatywne z zastosowaniem leku o ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza, jeśli karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów, stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły, patrz punkt 5.3).

#### Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych, wydaje się mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w czasie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach kontrolowanych placebo, z udziałem 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 zakresie dawek), płci, wieku, rasy oraz czasu trwania leczenia.

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona następująco:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )  
często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )  
rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )  
bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Dla każdej częstości w obrębie grupy, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającym się nasileniem.

Wymieniono także dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Działania te pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana: reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana: hiperkaliemia, hipoglikemia

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ortostatyczne zawroty głowy\*

Nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szum uszny

#### Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia

#### Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne\*

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy

#### 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 krwionośnych

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśniowo-szkieletowy\*

Nieznana: ból stawów, ból mięśni (w pewnych przypadkach związane ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w osoczu), kurcze mięśni

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: zaburzenie czynności nerek, w tym przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia czynności seksualnych

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej

#### 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: U pacjentów leczonych irbesartanem często (1,7%) obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu. Ani jeden z tych przypadków nie miał związku ze zidentyfikowanymi klinicznie zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi.

U 1,7% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaawansowaną chorobą nerek w przebiegu cukrzycy, leczonych irbesartanem, obserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny\*, które nie było znaczące klinicznie.

### Dzieci i młodzież

W 3 tygodniowej fazie z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 lat, wystąpiły następujące działania niepożądane: ból głowy (7,9%), niedociśnienie tętnicze (2,2%), zawroty głowy (1,9%), kaszel (0,9%). W 26 tygodniowej otwartej fazie tego badania, najczęstszymi odchyleniami od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) u 2% dzieci.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Doświadczenia u dorosłych pacjentów, narażonych na dawki do 900 mg na dobę przez 8 tygodni nie wykazały działania toksycznego. Do najbardziej prawdopodobnych objawów, których można spodziewać się po przedawkowaniu produktu należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu.

### Leczenie

Brak dostępnych specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania irbesartanu. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być przydatne podanie węgla aktywnego. Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów angiotensyny II, preparaty proste.  
Kod ATC: C09CA04.

### Mechanizm działania

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptora



angiotensyny II (typ AT<sub>1</sub>). Uważa się, że irbesartan blokuje wszystkie działania angiotensyny II poprzez receptor AT<sub>1</sub>, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) powoduje zwiększenie aktywności reniny i stężenia angiotensyny II w osoczu 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 obniża ciśnienie tętnicze, z niewielką zmianą częstości akcji serca. Podczas podawania raz na dobę, stopień obniżenia ciśnienia krwi jest zależny od dawki, z tendencją do osiągnięcia plateau dla dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone podczas najmniejszego stężenia leku (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje w ciągu 3-6 godzin od podania irbesartanu, a działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Po upływie 24 godzin, obniżenie ciśnienia krwi wynosiło 60-70% odpowiedniego maksymalnego obniżenia ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, występującego podczas stosowania zalecanych dawek. Podawanie 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie podczas najmniejszego stężenia leku i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki dobowej w dwóch dawkach podzielonych. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu leczniczego Irprestan występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, a maksymalne staje się 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.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych jest addytywne. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku o 7-10/3-6 mmHg (skurczowe/rozkurczowe). Skuteczność produktu leczniczego Irprestan nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym, 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.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE

oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi, po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu 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, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie rodzinnym). Na koniec trzytygodniowego okresu średnie obniżenie w stosunku do wartości wyjściowej, określane jako pierwszorzędowa zmienna skuteczności – ciśnienie skurczowe w pozycji siedzącej (SSBP) mierzone podczas najmniejszego stężenia leku wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej) i 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej (SDBP), mierzonego podczas najmniejszego stężenia leku wynosiła 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej) i 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnego dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej produkt leczniczy albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SSBP i SDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

#### Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

Badanie irbesartanu w nefropatii cukrzycowej (ang. "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial", IDNT) pokazuje, że irbesartan spowalnia postęp choroby nerek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i jawną proteinurią. IDNT było podwójnie 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  $\geq 900$  mg na dobę i stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie 1,0-3,0 mg/dl, badano długotrwały wpływ (średnio 2,6 roku) irbesartanu na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę irbesartanu od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg, dawkę amlodypiny od 2,5 mg do 10 mg lub podawano placebo, jako tolerowane. Pacjenci ze wszystkich leczonych grup otrzymywali typowo od 2 do 4 leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego  $\leq 135/85$  mmHg lub zmniejszenia ciśnienia skurczowego o 10 mmHg, w przypadku, gdy początkowe ciśnienie skurczowe wynosiło  $>160$  mmHg. U 60% pacjentów z grupy placebo uzyskano docelowe wartości ciśnienia tętniczego, 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: podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, końcowe stadium choroby nerek lub śmiertelność, niezależnie od jej przyczyny. U około 33% pacjentów z grupy otrzymującej irbesartan wystąpił powyższy pierwotny złożony punkt końcowy, w porównaniu z 39% w grupie placebo i 41% w grupie amlodypiny [względne zmniejszenie ryzyka o 20% w porównaniu z placebo ( $p = 0,024$ ) i o 23% w porównaniu z amlodypiną ( $p = 0,006$ )]. Podczas analizowania poszczególnych składowych pierwotnego złożonego punktu końcowego, nie stwierdzono wpływu na ogólną śmiertelność, 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, 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 niekończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania niezakończonych śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości niezakończonych śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego i udarów obserwowano u kobiet otrzymujących jako podstawowe leczenie irbesartan w porównaniu do pacjentów, u których podstawowym leczeniem była amlodypina, podczas gdy częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca zmniejszyła się w ogólnej populacji. Jednakże nie ustalono odpowiedniego wyjaśnienia tych danych u kobiet.

Badanie kliniczne „Wpływ irbesartanu na mikroalbuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2” (ang. "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2") pokazuje, że irbesartan w dawce 300 mg opóźnia wystąpienie jawnej proteinurii u pacjentów z mikroalbuminurią. IRMA 2 było badaniem kontrolowanym placebo, z użyciem podwójnie ślepej próby, oceniającym zachorowalność u 590 pacjentów z cukrzycą typu 2, mikroalbuminurią (30-300 mg na 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 na dobę i zwiększenia UAER, o co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowych). Wartość docelowego ciśnienia tętniczego ustalono na  $\leq 135/85$  mmHg. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów wapnia pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego, 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%) mniejsza liczba osób osiągnęła punkt końcowy, jawną proteinurię, co wskazuje na 70% zmniejszenie ryzyka względnego w porównaniu z placebo ( $p = 0,0004$ ) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Powrót do normoalbuminurii ( $< 30$  mg na dobę) występował częściej w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Irbesartan dobrze wchłania się po podaniu doustnym: jego bezwzględną dostępność biologiczną określono w badaniach na około 60-80%. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa znacząco na biodostępność irbesartanu.

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji wynosi 53-93 litry.

### Metabolizm

Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$ , 80-85% radioaktywności stwierdzonej w osoczu 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 głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

### Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 mg

do 600 mg. Po podaniu dawek większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano mniejsze niż proporcjonalne zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte 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 półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie produktu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte 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 kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U kobiet nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i  $C_{max}$  irbesartanu były również nieco większe u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) niż u pacjentów młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania nie był znacząco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są wydalane zarówno z żółcią jak i z moczem. Zarówno po doustnym jak i dożylnym 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.

#### Dzieci i młodzież

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 obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym podawaniu, 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 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 istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg na dobę u szczurów i  $\geq 100$  mg/kg na dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki ( $\geq 500$  mg/kg na 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 do przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce  $\geq 90$  mg/kg na dobę, u makaków w dawce  $\geq 10$  mg/kg na 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 lub rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg na dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój lub rozmnażanie potomstwa. Badania na zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

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 szczurów i królików.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Kroskarmeloza sodowa  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza 15 cP  
Mannitol  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

*Otoczka Opadry 20F280002 White o składzie:*

Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza 3 cP  
Hypromeloza 50 cP  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium  
Pojemnik z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć i wieczkiem z LDPE.

*Wielkości opakowań:*

Blistry: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletek powlekanych

Pojemniki: 30, 60, 250 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

75 mg: 16290  
150 mg: 16291  
300 mg: 16292

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.12.2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.05.2015

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

22.05.2023 r.