

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda powlekana tabletki zawiera 75 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 25,36 mg jednowodnej laktozy.

Każda powlekana tabletki zawiera 150 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 50,72 mg jednowodnej laktozy.

Każda powlekana tabletki zawiera 300 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 101,44 mg jednowodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki są białe lub prawie białe, owalne, dwustronnie wypukłe, powlekane, z oznaczeniem „I 75” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Tabletki powlekane

Tabletki są białe lub prawie białe, owalne, dwustronnie wypukłe, powlekane, z oznaczeniem „I 150” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Tabletki powlekane

Tabletki są białe lub prawie białe, owalne, dwustronnie wypukłe, powlekane, z oznaczeniem „I 300” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irbesartan Accord wskazany jest do leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych. Wskazany jest również do leczenia współistniejącej choroby nerek u dorosłych pacjentów 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 wynosi 150 mg podawana raz na dobę,

w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Lek Irbesartan Accord stosowany w jednorazowej dawce dobowej 150 mg, zwykle zapewnia lepszą kontrolę dobową ciśnienia tętniczego niż w dawce 75 mg. Na początku leczenia można jednakże rozważyć podanie leku w dawce 75 mg, zwłaszcza pacjentom poddawany hemodializie i osobom w wieku podeszłym powyżej 75 roku życia.

U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia podczas leczenia dawką dobową 150 mg, dawkę leku Irbesartan Accord można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inne leki przeciwnadciśnieniowe. Jednoczesne zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z tabletkami Irbesartan Accord (patrz punkt 4.5).

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

Wykazano korzystny wpływ irbesartanu na czynność nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 w badaniach, w których irbesartan stosowano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, jeśli było to konieczne w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów poddawanych hemodializie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (75 mg) (patrz punkt 4.4).

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

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczna zmiana dawkowania leku. Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku: pomimo, że u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od dawki 75 mg, to zazwyczaj zmiana dawkowania u takich pacjentów nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież:

bezpieczeństwo i skuteczność stosowania irbesartanu u dzieci w wieku do 18 roku życia nie zostały ustalone. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, nie jest możliwe określenie zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Zaburzenie czynności nerek i przeszczepienie nerki: w przypadku stosowania tabletek Irbesartan Accordu pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania tabletek Irbesartan Accord 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: tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron podczas leczenia tabletkami Irbesartan Accord może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z jawną proteinurią wywołaną chorobą nerek na tle cukrzycy i (lub) niewydolnością serca. U pacjentów z grupy ryzyka zaleca się staranne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Lit: nie zaleca się stosowania irbesartanu w skojarzeniu z litem (patrz punkt 4.5).

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, które działają poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania tabletek Irbesartan Accord w tej grupie pacjentów.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą w dużej mierze od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które mają wpływ na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub inną postacią miażdżycy naczyń może być przyczyną zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan oraz inne leki z grupy antagonistów angiotensyny obniża ciśnienie tętnicze krwi mniej skutecznie u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami innych ras; prawdopodobnie, jest to spowodowane częstszym występowaniem nadciśnienia niskoreninowego w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) nie należy rozpoczynać u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIRAs należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby kontynuować leczenie innym produktem leczniczym (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież: badania dotyczące irbesartanu były prowadzone w populacji dzieci i młodzieży w wieku między 6 a 16 rokiem życia, jednak obecne dane nie są wystarczające, aby stosować go u dzieci w wieku poniżej 16 roku życia, aż do czasu uzyskania dodatkowych informacji (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Laktoza: produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci, cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

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 bezpiecznie podawano z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-blokery, blokery kanału wapniowego o przedłużonym działaniu i tiazydowe leki moczopędne. Upřednie leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może prowadzić do zmniejszenia objętości krwi i zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczęcia leczenia tabletkami Irbesartan Accord (patrz punkt 4.4).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych, które działają na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, środków zastępujących sól kuchenną 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 ich jednoczesne stosowanie (patrz punkt 4.4).

Lit: zgłaszano przypadki występowania odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego działania toksycznego podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4). Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: podczas jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i niselektywne 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 powodować wzrost stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Jednoczesne podawanie antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi wymaga ostrożności, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać, a także należy kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz 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 obserwowano istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych, gdy irbesartan stosowano równocześnie z warfaryną, produktem leczniczym metabolizowanym przez CYP2C9. Nie oceniono wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Równoczesne podawanie irbesartanu z digoksyną nie wpływa na jej farmakokinetykę.

4.6 Wpływa 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 w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Pomimo, że nie przeprowadzono kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs), również z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIRAs należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie AIIRAs w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie AIIRAs doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy AIIRAs, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania tabletek Irbesartan Accord podczas karmienia piersią nie zaleca się ich stosowania w tym okresie. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Nie wiadomo czy irbesartan i jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu 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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W oparciu o jego właściwości farmakodynamiczne, jest mało prawdopodobne, aby tabletki Irbesartan Accord wpływały na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas 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 działań niepożądanych nie różniła się między grupą otrzymującą irbesartan (56,2%) i grupą otrzymującą placebo (56,5%). Przypadki przerwania leczenia z powodu jakichkolwiek klinicznych lub laboratoryjnych działań niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż u pacjentów otrzymujących placebo (4,5%). Częstość występowania działań niepożądanych nie zależała od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy ani czasu trwania leczenia.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, mikroalbuminurią i prawidłową czynnością nerek ortostatyczne zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne obserwowano u 0,5 % pacjentów

(tj. niezbyt często), ale częściej niż w grupie placebo.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które zgłaszano w badaniach kontrolowanych placebo z udziałem 1965 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych irbesartanem. Gwiazdką (*) oznaczono dodatkowe działania niepożądane, występujące u > 2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością nerek i jawnym białkomoczem i występujące częściej niż w grupie placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest zdefiniowana w następujący sposób:

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 (częstość 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.

Poniżej wymieniono również działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania te pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości takie jak obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: hiperkaliemia

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, ortostatyczne zawroty głowy*

Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy

Zaburzenia ucha i błędnika:

Częstość nieznana: szumy uszne

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie ortostatyczne*

Niezbyt często: uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności i (lub) wymioty

Niezbyt często: biegunka, dyspepsja i (lub) zgaga

Częstość nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: żółtaczką

Częstość nieznana: zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częstość nieznana: leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból mięśniowo-szkieletowy*

Częstość nieznana: bóle stawowe, bóle mięśniowe (w pewnych przypadkach związane ze zwiększeniem aktywności kinazy kreatyninowej), skurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Częstość nieznana: zaburzenie czynności nerek, w tym przypadki niewydolności nerek u pacjentów z grupy 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 występowała częściej u pacjentów z cukrzycą leczonych irbesartanem niż u pacjentów, którym podawano placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, 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 z grupy placebo. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą z przewlekłą niewydolnością nerek oraz jawną proteinurią, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) wystąpiła u 46,3% pacjentów w grupie otrzymującej irbesartan i u 26,3% pacjentów z grupy placebo.

Często: obserwowano znaczący wzrost stężenia w osoczu kinazy kreatynowej (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Żaden z tych przypadków nie miał związku ze zidentyfikowanymi klinicznie zdarzeniami mięśniowo-szkieletowymi. U 1,7% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i zaawansowaną niewydolnością nerek leczonych irbesartanem zaobserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny*, które nie było znaczące klinicznie.

Dzieci i młodzież: w 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego z udziałem 318 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, z nadciśnieniem tętniczym, występowały następujące działania niepożądane związane z badanym lekiem: 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 u 2% dzieci.

4.9 Przedawkowanie

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, należą: niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii. Nie ma ściśle określonego sposobu leczenia przedawkowania lekiem Irbesartan Accord. Pacjentów należy poddać dokładnej kontroli, a także zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może okazać się przydatne podanie węgla aktywowanego. Hemodializa nie usuwa irbesartanu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT₁).

Mechanizm działania: Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II (podtyp AT₁). Uważa się, że irbesartan poprzez receptor AT₁ blokuje wszystkie działania angiotensyny II przez receptor AT₁, niezależnie od źródła lub szlaku syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT₁) powoduje podwyższenie stężenia reniny i angiotensyny II oraz obniżeniem stężenia aldosteronu w osoczu. Stężenie potasu w osoczu nie ulega znaczącym zmianom pod wpływem stosowania irbesartanu w monoterapii, w dawkach terapeutycznych. Irbesartan nie hamuje działania ACE (kininaza-II), enzymu, który wytwarza angiotensynę-II oraz rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wy maga aktywacji metabolicznej do swojego działania.

Skuteczność kliniczna:

Nadciśnienie

Irbesartan obniża ciśnienie tętnicze krwi, powodując równocześnie niewielkie zmiany częstości rytmu serca. Istnieje zależność między obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, gdy lek stosuje się raz na dobę, osiągając fazę plateau podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności leku (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie otrzymującej placebo.

Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w ciągu 3-6 godzin od podania, a działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się, przez co najmniej 24 godziny. Po upływie 24 godzin, obniżenie ciśnienia krwi wynosiło 60-70% maksymalnego obniżenia ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, występującego podczas podawania zalecanych dawek. Stosowanie dawki 150 mg raz na dobę wywoływało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności leku i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach podzielonych.

Działanie obniżające ciśnienie krwi tabletek irbesartanu ujawnia się w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Po zaprzestaniu leczenia, ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Irbesartan i tiazydowe leki moczopędne obniżają ciśnienie krwi w sposób addytywny. 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, prowadzi do dalszego, skorygowanego względem placebo, obniżenia ciśnienia krwi, mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mmHg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność produktu Irbesartan Accord nie zależy od wieku ani płci. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego stosowania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej jest podobne do obserwowanego u pacjentów rasy białej.

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

Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi, po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu w wysokości 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża), oceniane było przez okres trzech tygodni w 318 osobowej grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). Na końcu okresu obserwacji średnie obniżenie, w stosunku do wartości wyjściowej, skurczowego

ciśnienia tętniczego krwi (pierwszorzędowej zmiennej skuteczności), 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 (SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następujących dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek aktywny albo placebo. U pacjentów przyjmujących 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 jej przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę irbesartanu od 75 mg do dawki podtrzymującej 300 mg, dawkę amlodypiny od 2,5 mg do 10 mg w zależności od tolerancji lub też podawano placebo. Pacjenci ze wszystkich leczonych grup otrzymywali zazwyczaj od 2 do 4 leków przeciwnadciśnieniowych (np. leki moczopędne, beta-blokery, alfa-blokery) w celu uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego krwi $\leq 135/85$ mmHg lub obniżenia ciśnienia skurczowego o 10 mmHg, gdy początkowe ciśnienie skurczowe wynosiło > 160 mmHg. U 60% pacjentów z grupy otrzymującej placebo uzyskano docelowe wartości ciśnienia tętniczego, natomiast odsetek ten wyniósł 76% u pacjentów, którym podawano irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan w znamienny sposób zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który składały się: podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, końcowe stadium choroby nerek lub śmiertelność, niezależnie od jej przyczyny. U około 33% pacjentów z grupy irbesartanu wystąpił pierwotny złożony punkt końcowy, w porównaniu z 39% w grupie otrzymującej placebo i 41% w grupie, której podawano amlodypinę [względne zmniejszenie ryzyka o 20% w porównaniu z placebo ($p = 0,024$) i o 23% w porównaniu z amlodypiną ($p = 0,006$)]. W analizie poszczególnych składowych pierwotnego złożonego punktu końcowego, nie stwierdzono wpływu na ogólną śmiertelność, zaobserwowano pozytywny trend w występowaniu końcowego stadium choroby nerek oraz znaczące 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, 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 nie kończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic między trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania nie kończących się zgonem zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości nie kończących się zgonem zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie irbesartanu w porównaniu do grupy, otrzymującej placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego i udarów obserwowano u kobiet otrzymujących jako podstawowe leczenie irbesartan w porównaniu do pacjentek, u których podstawowym leczeniem była amlodypina. Częstość hospitalizacji w całej populacji z powodu niewydolności serca zmniejszyła się. Jednakże nie ustalono odpowiedniego wyjaśnienia tych danych u kobiet.

Badanie kliniczne „Wpływ irbesartanu na mikroalbuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

i cukrzycą typu 2” (ang. „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus; IRMA 2”) pokazuje, że irbesartan w dawce 300 mg opóźnia wystąpienie jawnej proteinurii u pacjentów z mikroalbuminurią. IRMA 2 było badaniem kontrolowanym placebo, z użyciem podwójnie ślepej próby, oceniającym zachorowalność u 590 pacjentów z cukrzycą typu 2, mikroalbuminurią (30-300 mg/dobę) i prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\leq 1,5$ 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 docelową ciśnienia tętniczego krwi ustalono na $\leq 135/85$ mmHg. Jeżeli zachodziła taka konieczność, w celu uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego krwi, pacjentom podawano dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i blokerów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny). Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, mniej osób w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy w postaci jawnej proteinurii, wykazując 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 (GFR). Zwolnienie progresji choroby prowadzącej do 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 tabletki Irbesartan w dawce 300 mg (34%) niż w grupie otrzymującej placebo (21 %).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie irbesartanu po podaniu doustnym jest szybkie: jego bezwzględną dostępność biologiczną określono w badaniach klinicznych na około 60-80%. Jednoczesne przyjmowanie posiłku nie ma znaczącego wpływu na biodostępność irbesartanu. Wiązanie z białkami osocza wynosi w przybliżeniu 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji wynosi 53-93 litrów. 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 do glukuronidu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalnie mniejsze wchłanianie 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 w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania irbesartanu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną ($< 20\%$) kumulację w osoczu. W jednym z badań obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym, jednak 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 osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania nie był istotnie zmieniony. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób 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 w postaci niezmienionego irbesartanu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę irbesartanu oceniano 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, dziewięścioro między 6 i 12 rokiem życia). Stwierdzono, że C_{max}, AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi, jakie obserwowano u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczoną akumulację irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznacznie zmienione. Hemodializa nie usuwa irbesartanu z organizmu.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z marskością wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznacznie zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach 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 produktu leczniczego, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego znaczenia.

Brak było dowodów wskazujących na mutagenność, klastogenność oraz 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/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego wpływu na liczbę ciałek żółtych, implantacje 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, wodonercze lub obrzęk podskórny) u płodów szczurów, które ustępowało po porodzie. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów notowano po zastosowaniu dawek powodujących znaczącą toksyczność u matek, włącznie ze śmiertelnością. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna

Hypromeloza 5 cP
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 5 cP
Makrogol 400
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 8 szt., 14 szt., 28 szt., 30 szt., 56 szt., 64 szt., 90 szt., 98 szt.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Wielka Brytania

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

16347, 16348, 16349

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

18.01.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.11.2012