

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 75 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 15,37 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, dwustronnie wypukła i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2771 na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irbesartan Zentiva jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Jest także wskazany w leczeniu choroby nerek u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 jako część przeciwnadciśnieniowego postępowania terapeutycznego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Irbesartan Zentiva 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 preparatu w dawce 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 po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę preparatu Irbesartan Zentiva można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z preparatem Irbesartan Zentiva (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 preparatu Irbesartan Zentiva 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 prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie 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

U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak jest doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby 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 osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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 [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki preparatu, 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 preparatu Irbesartan Zentiva.

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

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak jest doświadczeń w stosowaniu preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osobników rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit: U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym irbesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie irbesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia preparatem Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemia: Produkt leczniczy Irbesartan Zentiva 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 preparatu Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.5).

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Irbesartan Zentiva.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ,

związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale obecnie posiadane dane pozostają niewystarczające aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

Substancje pomocnicze:

Laktoza: pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 preparat Irbesartan Zentiva był 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 preparatem Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane 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 leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna, wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, 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: 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 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. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie 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 wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. 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 równoczesnej terapii 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 (substytutu 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 hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych 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 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 w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie 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 antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Irbesartan Zentiva w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

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 (szczegół 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, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn 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 lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy oraz czasu trwania leczenia.

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 następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one 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, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szumy uszne

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

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczka

Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność 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: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden 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.

Dzieci i młodzież

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: 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 laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 preparatu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania preparatu Irbesartan Zentiva. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy 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 (kinaza-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 krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania preparatu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności preparatu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe 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 dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności preparatu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie preparatu Irbesartan Zentiva występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie preparatu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu preparatu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność preparatu Irbesartan Zentiva nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na

dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej.

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

Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, 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 preparatu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. *seated diastolic blood pressure*, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności preparatu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. *„Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial”, IDNT*) 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 preparat Irbesartan Zentiva, 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 długoterwały wpływ (średnio 2,6 roku) preparatu Irbesartan Zentiva na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę preparatu Irbesartan Zentiva 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 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 te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% - u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: 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 pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków występowania podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu nie stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności nie wyklucza tego. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i nie kończące się zgonem zdarzenia

sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się 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/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) preparatu Irbesartan Zentiva 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. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, u kilku osobników w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując względne zmniejszenie ryzyka 70% w porównaniu z placebo ($p = 0,0004$) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (< 30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej Irbesartan Zentiva w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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 hiperkalemii, 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C , 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadło na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie preparatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania preparatu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i $C_{\max}$ irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są wydalone 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 wydalone w moczu jako nie zmieniony 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, dziewięcioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że C_{max} , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwi czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania preparatu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

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 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 szczura i królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna uwodniona
Skrobia kukurydziana żelowana
Poloksamer 188

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 98 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 x 1 tabletkę w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/001-005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 150 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 30,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, dwustronnie wypukła i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2772 na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irbesartan Zentiva jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Jest także wskazany w leczeniu choroby nerek u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 jako część przeciwnadciśnieniowego postępowania terapeutycznego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Irbesartan Zentiva 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 preparatu w dawce 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 po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę preparatu Irbesartan Zentiva można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z preparatem Irbesartan Zentiva (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 preparatu Irbesartan Zentiva 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 prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie 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

U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak jest doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby 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 osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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 [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki preparatu, 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 preparatu Irbesartan Zentiva.

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

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak jest doświadczeń w stosowaniu preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osobników rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit: U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym irbesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie irbesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia preparatem Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemia: Produkt leczniczy Irbesartan Zentiva 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 preparatu Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.5).

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Irbesartan Zentiva.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ,

związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale obecnie posiadane dane pozostają niewystarczające aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

Substancje pomocnicze:

Laktoza: pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 preparat Irbesartan Zentiva był 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 preparatem Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane 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 leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna, wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, 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: 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 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. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie 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 wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. 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 równoczesnej terapii 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 (substytutu 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 hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych 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 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 w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie 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 antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Irbesartan Zentiva w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

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 (szczegół 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, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn 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 lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy oraz czasu trwania leczenia.

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 następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one 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, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szumy uszne

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
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit
Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczka
Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana: leukocyto-klastyczne 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: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden 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.

Dzieci i młodzież

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: 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 laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 preparatu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania preparatu Irbesartan Zentiva. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy 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 (kinaza-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 krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania preparatu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności preparatu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe 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 dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności preparatu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie preparatu Irbesartan Zentiva występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie preparatu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu preparatu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność preparatu Irbesartan Zentiva nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej.

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

Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, 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 preparatu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. *seated diastolic blood pressure*, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności preparatu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. *„Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial”, IDNT*) 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 preparat Irbesartan Zentiva, 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) preparatu Irbesartan Zentiva na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę preparatu Irbesartan Zentiva 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 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 te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% - u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: 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, pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków występowania podwójonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu nie stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności nie wyklucza tego. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i nie kończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się 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/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) preparatu Irbesartan Zentiva 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. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, u kilku osobników w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując względne zmniejszenie ryzyka 70% w porównaniu z placebo ($p = 0,0004$) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (< 30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej Irbesartan Zentiva w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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 hiperkalemii, 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C , 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest 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 preparatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania preparatu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i $C_{\max}$ irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są wydalone 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 wydalone w moczu jako nie zmieniony 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 tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania preparatu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

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 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 szczura i królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna uwodniona
Skrobia kukurydziana żelowana
Poloksamer 188

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 98 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 x 1 tabletkę w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/006-010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 300 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 61,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, dwustronnie wypukła i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2773 na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irbesartan Zentiva jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Jest także wskazany w leczeniu 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

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Irbesartan Zentiva 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 preparatu w dawce 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 po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę preparatu Irbesartan Zentiva można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy. Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z preparatem Irbesartan Zentiva (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 preparatu Irbesartan Zentiva 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 prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie 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

U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak jest doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby 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 osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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 [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki preparatu, 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 preparatu Irbesartan Zentiva.

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

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak jest doświadczeń w stosowaniu preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osobników rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit: U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym irbesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie irbesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia preparatem Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemia: Produkt leczniczy Irbesartan Zentiva 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 preparatu Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.5).

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Irbesartan Zentiva.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ,

związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale obecnie posiadane dane pozostają niewystarczające aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

Substancje pomocnicze:

Laktoza: pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 preparat Irbesartan Zentiva był 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 preparatem Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane 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 leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna, wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, 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: 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 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. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie 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 wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. 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 równoczesnej terapii 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 (substytutu 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 hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych 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 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 w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie 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 antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Irbesartan Zentiva w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

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 (szczegół 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, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn 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 lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy oraz czasu trwania leczenia.

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 następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one 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, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szumy uszne

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
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit
Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczka
Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana: leukocyto-klastyczne 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: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden 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.

Dzieci i młodzież

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: 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 laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 preparatu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania preparatu Irbesartan Zentiva. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy 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 (kinaza-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 krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania preparatu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności preparatu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe 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 dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności preparatu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie preparatu Irbesartan Zentiva występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie preparatu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu preparatu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność preparatu Irbesartan Zentiva nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na

dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej.

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

Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, 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 preparatu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. *seated diastolic blood pressure*, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności preparatu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. *„Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial”, IDNT*) 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 preparat Irbesartan Zentiva, 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 długoterwały wpływ (średnio 2,6 roku) preparatu Irbesartan Zentiva na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę preparatu Irbesartan Zentiva 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 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 te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% - u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: 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, pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków występowania podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu nie

stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności nie wyklucza tego. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i nie kończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się 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/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) preparatu Irbesartan Zentiva 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. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, u kilku osobników w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując względne zmniejszenie ryzyka 70% w porównaniu z placebo ($p = 0,0004$) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (< 30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej Irbesartan Zentiva w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C , 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie preparatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania preparatu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i $C_{\max}$ irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są wydalone 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 wydalone w moczu jako nie zmieniony 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, dziewięcioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że C_{max} , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania preparatu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

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 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 szczura i królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna uwodniona
Skrobia kukurydziana żelowana
Poloksamer 188

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 98 tabletek w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 x 1 tabletkę w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/011-015

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007

Data przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 25,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała lub prawie biała, dwustronnie wypukła i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2871 na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irbesartan Zentiva jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Jest także wskazany w leczeniu 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

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Irbesartan Zentiva 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 preparatu w dawce 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 po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę preparatu Irbesartan Zentiva można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy. Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z preparatem Irbesartan Zentiva (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 preparatu Irbesartan Zentiva 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 prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie 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

U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak jest doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby 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 osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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 [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki preparatu, 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 preparatu Irbesartan Zentiva.

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

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak jest doświadczeń w stosowaniu preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osobników rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system RAAS*): istnieją dowody, iż jednocześnie stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) 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 jednocześnie 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit: U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym irbesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie irbesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia preparatem Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemia: Produkt leczniczy Irbesartan Zentiva 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 preparatu Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.5).

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Irbesartan Zentiva.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ,

związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale obecnie posiadane dane pozostają niewystarczające aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

Substancje pomocnicze:

Laktoza: pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 preparat Irbesartan Zentiva był 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 preparatem Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane 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 leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna, wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, 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: 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 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. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie 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 wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. 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 równoczesnej terapii 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 (substytutu 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 hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych 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 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 w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie 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 antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Irbesartan Zentiva w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

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 (szczegół 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, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn 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 lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy oraz czasu trwania leczenia.

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 następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one 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, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szumy uszne

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
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit
Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczka
Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność 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: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden 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.

Dzieci i młodzież

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: 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 laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 preparatu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania preparatu Irbesartan Zentiva. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy 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 (kinaza-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 krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania preparatu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności preparatu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe 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 dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności preparatu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie preparatu Irbesartan Zentiva występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie preparatu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu preparatu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność preparatu Irbesartan Zentiva nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na

dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej.

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

Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, 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 preparatu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. *seated diastolic blood pressure*, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności preparatu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. *“Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial”, IDNT*) 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 preparat Irbesartan Zentiva, 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) preparatu Irbesartan Zentiva na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę preparatu Irbesartan Zentiva 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 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 te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% - u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: 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, pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znaczne zmniejszenie przypadków występowania podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu nie

stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności nie wyklucza tego. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i nie kończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się 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/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) preparatu Irbesartan Zentiva 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. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, u kilku osobników w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując względne zmniejszenie ryzyka 70% w porównaniu z placebo ($p = 0,0004$) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (< 30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej Irbesartan Zentiva w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C , 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie preparatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania preparatu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i $C_{\max}$ irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są wydalone 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 wydalone w moczu jako nie zmieniony 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, dziewięcioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że C_{max} , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwi czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania preparatu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

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 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 szczura i królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Dwutlenek tytanu
Makrogol 3000
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki powlekane w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 90 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 98 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 x 1 tabletkę powlekaną w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/016-021
EU/1/06/376/034-035

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007
Data przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 51,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała lub prawie biała, dwustronnie wypukła i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2872 na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irbesartan Zentiva jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Jest także wskazany w leczeniu 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

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Irbesartan Zentiva 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 preparatu w dawce 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 po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę preparatu Irbesartan Zentiva można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy. Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z preparatem Irbesartan Zentiva (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 preparatu Irbesartan Zentiva 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 prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie 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

U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak jest doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby 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 osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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 [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki preparatu, 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 preparatu Irbesartan Zentiva.

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

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak jest doświadczeń w stosowaniu preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osobników rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit: U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym irbesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie irbesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia preparatem Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemia: Produkt leczniczy Irbesartan Zentiva 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 preparatu Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.5).

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Irbesartan Zentiva.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ,

związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5.). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale obecnie posiadane dane pozostają niewystarczające aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

Substancje pomocnicze:

Laktoza: pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 preparat Irbesartan Zentiva był 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 preparatem Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane 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 leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna, wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, 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: 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 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. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie 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 wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. 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 równoczesnej terapii 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 (substytutu 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 hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych 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 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 w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie 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 antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Irbesartan Zentiva w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

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 (szczegół 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, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn 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 lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy oraz czasu trwania leczenia.

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 następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one 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, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szumy uszne

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
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit
Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczka
Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana: leukocyto-klastyczne 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: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden 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.

Dzieci i młodzież

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: 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 laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 preparatu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania preparatu Irbesartan Zentiva. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy 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 (kinaza-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 krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania preparatu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności preparatu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe 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 dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności preparatu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie preparatu Irbesartan Zentiva występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie preparatu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu preparatu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność preparatu Irbesartan Zentiva nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na

dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej.

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

Dzieci i młodzież

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, 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 preparatu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. *seated diastolic blood pressure*, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności preparatu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. *“Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial”, IDNT*) 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 preparat Irbesartan Zentiva, 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) preparatu Irbesartan Zentiva na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę preparatu Irbesartan Zentiva 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 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 te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% - u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: 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, pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków występowania podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu nie

stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności nie wyklucza tego. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i nie kończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się 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/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) preparatu Irbesartan Zentiva 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. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, u kilku osobników w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując względne zmniejszenie ryzyka 70% w porównaniu z placebo ($p = 0,0004$) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (< 30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej Irbesartan Zentiva w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C , 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie preparatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania preparatu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i $C_{\max}$ irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są wydalone 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 wydalone w moczu jako nie zmieniony 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, dziewięcioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że C_{max} , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania preparatu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

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 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 szczura i królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Dwutlenek tytanu
Makrogol 3000
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki powlekane w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 90 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 98 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 x 1 tabletkę powlekaną w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/022-027
EU/1/06/376/036-037

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007
Data przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg irbesartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 102,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała lub prawie biała, dwustronnie wypukła i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2873 na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irbesartan Zentiva jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Jest także wskazany w leczeniu 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

Zalecana zazwyczaj, początkowa i podtrzymująca dawka wynosi 150 mg jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Irbesartan Zentiva 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 preparatu w dawce 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 po podaniu jednorazowej dawki dobowej 150 mg, dawkę preparatu Irbesartan Zentiva można zwiększyć do 300 mg lub zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy. Zwłaszcza dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, wykazało addycyjne działanie z preparatem Irbesartan Zentiva (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 preparatu Irbesartan Zentiva 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 prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie 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

U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak jest doświadczeń klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Osoby 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 osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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 [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki preparatu, 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 preparatu Irbesartan Zentiva.

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

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu

i kreatyniny w surowicy krwi. Brak jest doświadczeń w stosowaniu preparatu Irbesartan Zentiva u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą nerek: w analizie przeprowadzonej w badaniu, w którym brali udział pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek, działanie irbesartanu, zarówno w zdarzeniach nerkowych jak i sercowo-naczyniowych, nie było jednakowe we wszystkich badanych podgrupach. Wyniki okazały się mniej korzystne zwłaszcza u kobiet i osobników rasy innej niż biała (patrz punkt 5.1).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system* RAAS): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit: U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym irbesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie irbesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia: podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia preparatem Irbesartan Zentiva 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).

Hipoglikemia: Produkt leczniczy Irbesartan Zentiva 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 preparatu Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.5).

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

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Irbesartan Zentiva.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków

przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Podobnie jak obserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, irbesartan i inni antagoniści angiotensyny są mniej skutecznymi w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z osobnikami rasy innej niż czarna; prawdopodobnie jest to spowodowane częstszym występowaniem małego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1).

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dzieci i młodzież: irbesartan był badany w populacji dzieci w wieku między 6 a 16 rokiem życia, ale obecnie posiadane dane pozostają niewystarczające aby rozszerzyć jego stosowanie na tę populację, do czasu kiedy dostępne będą dodatkowe informacje (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

Substancje pomocnicze:

Laktoza: pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mm (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 preparat Irbesartan Zentiva był 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 preparatem Irbesartan Zentiva (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane 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 leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Preparaty uzupełniające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: z doświadczeń ze stosowaniem innych leków działających na układ renina-angiotensyna, wynika, że jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, 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: 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 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. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie 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 wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. 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 równoczesnej terapii 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 (substytutu 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 hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamiennych 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 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 w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie 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 antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Irbesartan Zentiva w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

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, jest mało prawdopodobne, żeby irbesartan wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku 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 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupą otrzymującą irbesartan (56,2%) i grupą otrzymującą placebo (56,5%). Przypadki przerwania leczenia z powodu klinicznych lub laboratoryjnych zdarzeń niepożądanych były mniej częste u pacjentów leczonych irbesartanem (3,3%), niż w grupie otrzymującej placebo (4,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki (w zalecanym przedziale dawek), płci, wieku, rasy oraz czasu trwania leczenia.

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 następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$). Dla każdej częstości, działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnej ze zmniejszającą się ich ciężkością.

Wymieniono również dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Pochodzą one 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, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szумы uszne

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
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit
Nieznana: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczka
Nieznana: zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność 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: często obserwowano znaczące zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu (1,7%) u pacjentów leczonych irbesartanem. Ani jeden 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.

Dzieci i młodzież

W 3 tygodniowej fazie prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, randomizowanego badania klinicznego obejmującego 318 przypadków nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, występowały następujące działania niepożądane: 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 laboratoryjnych było zwiększenie stężenia kreatyniny (6,5%) i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 preparatu, należy niedociśnienie tętnicze i tachykardia; możliwe jest także wystąpienie bradykardii po przedawkowaniu. Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania preparatu Irbesartan Zentiva. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy 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 (kinaza-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 krwi, wywołując jednocześnie niewielkie zmiany częstości akcji serca. Podczas podawania preparatu raz na dobę istnieje zależność pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi a dawką, z tendencją do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek większych niż 300 mg. Dawki 150-300 mg, podawane jeden raz na dobę, obniżają ciśnienie tętnicze krwi w pozycji stojącej lub siedzącej, mierzone w okresie najmniejszej aktywności preparatu (tj. 24 godziny od podania dawki) średnio o 8-13/5-8 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) więcej niż w grupie placebo.

Największe 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 dawki 150 mg raz na dobę powodowało podobne działanie w okresie najmniejszej aktywności preparatu i średnio w ciągu 24 godzin, jak podanie tej samej dawki całkowitej w dwóch dawkach na dobę.

Hipotensyjne działanie preparatu Irbesartan Zentiva występuje wyraźnie w ciągu 1-2 tygodni, największa skuteczność występuje w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie preparatu utrzymuje się podczas długotrwałego podawania. Po odstawieniu preparatu ciśnienie krwi stopniowo powraca do wartości początkowych. Nie obserwowano nadciśnienia z odbicia.

Działania obniżające ciśnienie krwi irbesartanu i tiazydowych leków moczopędnych sumują się. U pacjentów, u których po zastosowaniu irbesartanu w monoterapii nie wystąpiło zadowalające obniżenie ciśnienia krwi dodanie małej dawki hydrochlorotiazydu (12,5 mg) do irbesartanu raz na dobę, powoduje dalsze, skorygowane względem placebo, obniżenie ciśnienia mierzonego w okresie najmniejszej aktywności leku o 7-10/3-6 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe).

Skuteczność preparatu Irbesartan Zentiva nie zależy od wieku ani płci. Podobnie jednak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym należący do rasy czarnej, słabiej odpowiadają na irbesartan stosowany w monoterapii. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), u pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe jest zbliżone do obserwowanego u pacjentów rasy białej.

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

Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu dawek docelowych irbesartanu dobranych na poziomie 0,5 mg/kg (mała), 1,5 mg/kg (średnia) i 4,5 mg/kg (duża) było oceniane w grupie dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 16 roku życia, przez okres trzech tygodni u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub występującymi czynnikami ryzyka (cukrzyca, wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego). W końcu okresu tych trzech tygodni średnie obniżenie, 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 preparatu, wynosiło 11,7 mmHg (dla dawki małej), 9,3 mmHg (dla dawki średniej), 13,2 mmHg (dla dawki dużej). Istotna różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami nie była widoczna. Uśredniona zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej (ang. *seated diastolic blood pressure*, SeDBP), mierzonego w okresie najmniejszej aktywności preparatu, wynosiła: 3,8 mmHg (dla dawki małej), 3,2 mmHg (dla dawki średniej), 5,6 mmHg (dla dawki dużej). W ciągu następnych dwóch tygodni, pacjenci, na zasadzie randomizacji, zostali ponownie włączeni albo do grupy otrzymującej lek albo placebo. U pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zwiększenie SeSBP i SeDBP o 2,4 oraz 2,0 mmHg w porównaniu do zmian, odpowiednio, o +0,1 oraz -0,3 mmHg u pacjentów z grup otrzymujących wszystkie trzy dawki irbesartanu (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek

„Badanie Irbesartanu w Nefropatii Cukrzycowej” (ang. *“Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial”, IDNT*) 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 preparat Irbesartan Zentiva, 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) preparatu Irbesartan Zentiva na postęp choroby nerek i śmiertelność, niezależnie od przyczyny. Pacjentom stopniowo zwiększano dawkę preparatu Irbesartan Zentiva 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 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 te docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast ten odsetek wyniósł 76% - u pacjentów otrzymujących irbesartan i 78% w grupie amlodypiny. Irbesartan znacząco zmniejszał względne ryzyko wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który się składały: 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, pozytywną tendencję w zmniejszeniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek oraz znamienne zmniejszenie przypadków występowania podwojonego stężenia kreatyniny w surowicy.

Podgrupy pacjentów zgodne pod względem płci, rasy, wieku, czasu trwania cukrzycy, początkowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stopnia wydalania albumin z moczem były oceniane pod kątem skuteczności leczenia. W podgrupach kobiet i pacjentów rasy czarnej, które stanowiły odpowiednio 32% i 26% ogólnej populacji biorącej udział w badaniu nie stwierdzono korzystnego wpływu na nerki, chociaż przedział ufności nie wyklucza tego. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, obejmującego śmiertelne i nie kończące się zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie było różnic pomiędzy trzema grupami w ogólnej populacji, chociaż obserwowano zwiększenie częstości występowania nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego u kobiet i zmniejszenie częstości nie kończących się śmiercią zawałów mięśnia sercowego

u mężczyzn w grupie leczonej irbesartanem w porównaniu do grupy, w której podstawowym postępowaniem było podawanie placebo. Zwiększenie częstości występowania nie kończących się 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/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) preparatu Irbesartan Zentiva 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. Pacjenci, jeżeli zachodziła taka konieczność, otrzymywali dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II i antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi. Podczas gdy we wszystkich leczonych grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego krwi, u kilku osobników w grupie otrzymującej irbesartan w dawce 300 mg (5,2%), w porównaniu do grupy placebo (14,9%) lub grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg (9,7%) osiągnęło punkt końcowy jawnej proteinurii, wykazując względne zmniejszenie ryzyka 70% w porównaniu z placebo ($p = 0,0004$) dla większej dawki. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano towarzyszącej poprawy w szybkości filracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate, GFR). Zwolnienie progresji prowadzącej do klinicznej proteinurii było widoczne po trzech miesiącach i utrzymywało się przez okres ponad 2 lat. Regresja do normoalbuminurii (< 30 mg/dobę) występowała częściej w grupie otrzymującej Irbesartan Zentiva w dawce 300 mg (34%) niż w grupie placebo (21%).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Po doustnym lub dożylnym podaniu irbesartanu znakowanego ^{14}C , 80-85% radioaktywności stwierdzanej w osoczu krwi krążącej przypadało na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym jego metabolitem krążącym we krwi jest glukuronid irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest głównie utleniany przez enzym CYP2C9 cytochromu P450; izoenzym CYP3A4 ma nieistotny wpływ.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. W dawkach większych niż 600 mg (dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki) obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1,5-2 godzin po podaniu doustnym. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3-3,5 ml/min. Końcowy okres połowicznej eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenie preparatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania preparatu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i $C_{\max}$ irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednocześnie końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są wydalone 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 wydalone w moczu jako nie zmieniony 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, dziewięcioro pomiędzy 6 i 12 rokiem życia). Wyniki wykazały, że C_{max} , AUC i wartości klirensu były porównywalne z tymi obserwowanymi u pacjentów dorosłych otrzymujących 150 mg irbesartanu na dobę. Po powtarzanym dawkowaniu, raz na dobę, obserwowano ograniczone gromadzenie irbesartanu w osoczu (18%).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby, parametry farmakokinetyczne irbesartanu są nieznaczaco zmienione.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu w dawkach istotnych klinicznie. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów krwi czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania preparatu, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. Dla terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

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 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 teratogenne u szczura i królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Dwutlenek tytanu
Makrogol 3000
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki powlekane w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 90 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 98 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko tekturowe zawierające 56 x 1 tabletkę powlekaną w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/028-033
EU/1/06/376/038-039

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 stycznia 2007
Data przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <https://www.ema.europa.eu/>,

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francja

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francja

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hiszpania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki
irbesartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera: irbesartan 75 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
56 x 1 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/001 - 14 tabletek
EU/1/06/376/002 - 28 tabletek
EU/1/06/376/003 - 56 tabletek
EU/1/06/376/004 - 56 x 1 tabletek
EU/1/06/376/005 - 98 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Irbesartan Zentiva 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki
irbesartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14 - 28 - 56 - 98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

56 x 1 tabletek:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki
irbesartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera: irbesartan 150 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka
14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
56 x 1 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/006 - 14 tabletek
EU/1/06/376/007 - 28 tabletek
EU/1/06/376/008 - 56 tabletek
EU/1/06/376/009 - 56 x 1 tabletek
EU/1/06/376/010 - 98 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Irbesartan Zentiva 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki
irbesartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14 - 28 - 56 - 98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

56 x 1 tabletek:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki
irbesartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera: irbesartan 300 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka
14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
56 x 1 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/011 - 14 tabletek
EU/1/06/376/012 - 28 tabletek
EU/1/06/376/013 - 56 tabletek
EU/1/06/376/014 - 56 x 1 tabletek
EU/1/06/376/015 - 98 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Irbesartan Zentiva 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki
irbesartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14 - 28 - 56 - 98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

56 x 1 tabletek:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki powlekane
irbesartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera: irbesartan 75 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

56 tabletek

56 x 1 tabletek

84 tabletki

90 tabletek

98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/016 - 14 tabletek
EU/1/06/376/017 - 28 tabletek
EU/1/06/376/034 - 30 tabletek
EU/1/06/376/018 - 56 tabletek
EU/1/06/376/019 - 56 x 1 tabletek
EU/1/06/376/020 - 84 tabletek
EU/1/06/376/035 - 90 tabletek
EU/1/06/376/021 - 98 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Irbesartan Zentiva 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki
irbesartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki powlekane
irbesartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera: irbesartan 150 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

56 tabletek

56 x 1 tabletek

84 tabletki

90 tabletek

98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/022 - 14 tabletek
EU/1/06/376/023 - 28 tabletek
EU/1/06/376/036 - 30 tabletek
EU/1/06/376/024 - 56 tabletek
EU/1/06/376/025 - 56 x 1 tabletek
EU/1/06/376/026 - 84 tabletek
EU/1/06/376/037 - 90 tabletek
EU/1/06/376/027 - 98 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Irbesartan Zentiva 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki
irbesartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki powlekane
irbesartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera: irbesartan 300 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

56 tabletek

56 x 1 tabletek

84 tabletki

90 tabletek

98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/376/028 - 14 tabletek
EU/1/06/376/029 - 28 tabletek
EU/1/06/376/038 - 30 tabletek
EU/1/06/376/030 - 56 tabletek
EU/1/06/376/031 - 56 x 1 tabletek
EU/1/06/376/032 - 84 tabletek
EU/1/06/376/039 - 90 tabletek
EU/1/06/376/033 - 98 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Irbesartan Zentiva 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki
irbesartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva k.s.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletek:

Pon

Wt

Środ

Czw

Piąt

Sob

Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki
irbesartan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Irbesartan Zentiva należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Irbesartan Zentiva jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva

Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Zentiva oraz **w przypadku gdy którekolwiek z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta** należy omówić to z lekarzem:

- jeśli występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli występują **problemy z nerkami**
- jeśli występują **problemy z sercem**
- jeśli Irbesartan Zentiva stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva”.

Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Zentiva u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Irbesartan Zentiva.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Irbesartan Zentiva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit
- repaglinid (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi)

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

Stosowanie leku Irbesartan Zentiva z jedzeniem i piciem

Irbesartan Zentiva może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli

pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany jest po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Irbesartan Zentiva nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Irbesartan Zentiva zawiera laktozę. Jeśli pacjent otrzymał od lekarza informację o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów (np. laktozy), powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

Lek Irbesartan Zentiva zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Irbesartan Zentiva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Sposób podawania

Irbesartan Zentiva jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Zentiva można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, aby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Zentiva tak długo, jak lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**
Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę (dwie tabletki na dobę). Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg (cztery tabletki na dobę) jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.
- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**
U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg (cztery tabletki na dobę) jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy podawać leku Irbesartan Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak w przypadku podobnych leków, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W przypadku pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Irbesartan Zentiva należały:

- Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek badanie krwi może wykazać zwiększone stężenie potasu.
- Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek były zgłaszane także zawroty głowy podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni i zmniejszone stężenie białka w krwinkach czerwonych (hemoglobina).
- Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość), zmniejszona liczba płytek krwi, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek, zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych ang. leukocytoclastic vasculitis), ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny) i małe stężenie cukru we krwi. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu) oraz rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (obrzęk w jelicie z takimi objawami, jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po termin ważności: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Irbesartan Zentiva

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletką leku Irbesartan Zentiva 75 mg zawiera 75 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera celulozę mikrokrystaliczną, kroskarmelozę sodową, laktozę jednowodną, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną uwodnioną, skrobię kukurydzianą preżelowaną i poloksamer 188. Patrz punkt 2. „Irbesartan Zentiva zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Irbesartan Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki są białe lub prawie białe, dwustronnie wypukłe i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2771 na drugiej stronie.

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki pakowane są w blistry po 14, 28, 56 lub 98. Są również dostępne blistry podzielne na dawki pojedyncze po 56 tabletek do stosowania w leczeniu zamkniętym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francja

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U..
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d. o. o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.

Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki
irbesartan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Irbesartan Zentiva należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Irbesartan Zentiva jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva

Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Zentiva oraz **w przypadku gdy którekolwiek z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta** należy omówić to z lekarzem:

- jeśli występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli występują **problemy z nerkami**
- jeśli występują **problemy z sercem**
- jeśli Irbesartan Zentiva stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva”.

Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Zentiva u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Irbesartan Zentiva.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Irbesartan Zentiva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit
- repaglinid (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi)

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

Stosowanie leku Irbesartan Zentiva z jedzeniem i piciem

Irbesartan Zentiva może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli

pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany jest po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Irbesartan Zentiva nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Irbesartan Zentiva zawiera laktozę. Jeśli pacjent otrzymał od lekarza informację o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów, powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

Lek Irbesartan Zentiva zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Irbesartan Zentiva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Sposób podawania

Irbesartan Zentiva jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Zentiva można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, aby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Zentiva tak długo, jak lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**
Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę. Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg (dwie tabletki na dobę) jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.
- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**
U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg (dwie tabletki na dobę) jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy podawać leku Irbesartan Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak w przypadku podobnych leków, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W przypadku pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Irbesartan Zentiva należały:

- Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek badanie krwi może wykazać zwiększone stężenie potasu.
- Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek były zgłaszane także zawroty głowy podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni i zmniejszone stężenie białka w krwinkach czerwonych (hemoglobina).
- Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość), zmniejszona liczba płytek krwi, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek, zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych ang. leukocytoclastic vasculitis), ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny) i małe stężenie cukru we krwi. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białówek oczu) oraz rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (obrzęk w jelicie z takimi objawami, jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po termin ważności: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Irbesartan Zentiva

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletki leku Irbesartan Zentiva 150 mg zawiera 150 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, kroskarmelozę sodową, laktozę jednowodną, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną uwodnioną, skrobię kukurydzianą preżelowaną i poloksamer 188. Patrz punkt 2. „Irbesartan Zentiva zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Irbesartan Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki są białe lub prawie białe, dwustronnie wypukłe i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2772 na drugiej stronie.

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki pakowane są w blistry po 14, 28, 56 lub 98. Są również dostępne blistry podzielne na dawki pojedyncze po 56 tabletek do stosowania w leczeniu zamkniętym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francja

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d. o. o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki
irbesartan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Irbesartan Zentiva należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Irbesartan Zentiva jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva

Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Zentiva oraz **w przypadku gdy którekolwiek z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta** należy omówić to z lekarzem:

- jeśli występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli występują **problemy z nerkami**
- jeśli występują **problemy z sercem**
- jeśli Irbesartan Zentiva stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva”.

Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Zentiva u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Irbesartan Zentiva.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Irbesartan Zentiva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit
- repaglinid (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi)

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

Stosowanie leku Irbesartan Zentiva z jedzeniem i piciem

Irbesartan Zentiva może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli

pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany jest po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Irbesartan Zentiva nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Irbesartan Zentiva zawiera laktozę. Jeśli pacjent otrzymał od lekarza informację o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów, powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

Lek Irbesartan Zentiva zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Irbesartan Zentiva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Sposób podawania

Irbesartan Zentiva jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Zentiva można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, aby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Zentiva tak długo, jak lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**
Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę. Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.
- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**
U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy podawać leku Irbesartan Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak w przypadku podobnych leków, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W przypadku pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Irbesartan Zentiva należały:

- Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek badanie krwi może wykazać zwiększone stężenie potasu.
- Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek były zgłaszane także zawroty głowy podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni i zmniejszone stężenie białka w krwinkach czerwonych (hemoglobina).
- Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość), zmniejszona liczba płytek krwi, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek, zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych ang. leukocytoclastic vasculitis), ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny) i małe stężenie cukru we krwi. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białówek oczu) oraz rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (obrzęk w jelicie z takimi objawami, jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po termin ważności: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Irbesartan Zentiva

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletki leku Irbesartan Zentiva 300 mg zawiera 300 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, kroskarmelozę sodową, laktozę jednowodną, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną uwodnioną, skrobię kukurydzianą preżelowaną i poloksamer 188. Patrz punkt 2. „Irbesartan Zentiva zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Irbesartan Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki są białe lub prawie białe, dwustronnie wypukłe i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2773 na drugiej stronie.

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki pakowane są w blistry po 14, 28, 56 lub 98. Są również dostępne blistry podzielne na dawki pojedyncze po 56 tabletek do stosowania w leczeniu zamkniętym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francja

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112 PV-
Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U..
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d. o. o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408

PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki powlekane
irbesartan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Irbesartan Zentiva należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Irbesartan Zentiva jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva

Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Zentiva oraz **w przypadku gdy którekolwiek z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta** należy omówić to z lekarzem:

- jeśli występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli występują **problemy z nerkami**
- jeśli występują **problemy z sercem**
- jeśli Irbesartan Zentiva stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva”.

Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Zentiva u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Irbesartan Zentiva.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Irbesartan Zentiva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit
- repaglinid (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi)

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

Stosowanie leku Irbesartan Zentiva z jedzeniem i piciem

Irbesartan Zentiva może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli

pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany jest po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Irbesartan Zentiva nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Irbesartan Zentiva zawiera laktozę. Jeśli pacjent otrzymał od lekarza informację o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów, powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

Lek Irbesartan Zentiva zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Irbesartan Zentiva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Sposób podawania

Irbesartan Zentiva jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Zentiva można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, aby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Zentiva tak długo, jak lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**
Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę (dwie tabletki na dobę). Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg (cztery tabletki na dobę) jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.
- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**
U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg (cztery tabletki na dobę) jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy podawać leku Irbesartan Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak w przypadku podobnych leków, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W przypadku pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Irbesartan Zentiva należały:

- Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek badanie krwi może wykazać zwiększone stężenie potasu.
- Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek były zgłaszane także zawroty głowy podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni i zmniejszone stężenie białka w krwinkach czerwonych (hemoglobina).
- Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość), zmniejszona liczba płytek krwi, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek, zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych ang. leukocytoclastic vasculitis), ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny) i małe stężenie cukru we krwi. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białówek oczu) oraz rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (obrzęk w jelicie z takimi objawami, jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po termin ważności: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Irbesartan Zentiva

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletką leku Irbesartan Zentiva 75 mg zawiera 75 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną, kroscarmelozę sodową, hypromelozę, krzemionkę koloidalną, magnezu stearynian, dwutlenek tytanu, macrogol 3000, воск Carnauba. Patrz punkt 2. „Irbesartan Zentiva zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Irbesartan Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki powlekane są białe lub prawie białe, dwustronnie wypukłe i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2871 na drugiej stronie.

Irbesartan Zentiva 75 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry po 14, 28, 30, 56, 84, 90, lub 98 tabletek powlekanych. Są również dostępne blistry podzielne na dawki pojedyncze po 56 tabletek do stosowania w leczeniu zamkniętym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francja

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francja

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d. o. o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510 PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki powlekane
irbesartan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Irbesartan Zentiva należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Irbesartan Zentiva jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva

Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Zentiva oraz **w przypadku gdy którekolwiek z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta** należy omówić to z lekarzem: ▪ jeśli występują **intensywne wymioty lub biegunka**

- jeśli występują **problemy z nerkami**
- jeśli występują **problemy z sercem**
- jeśli Irbesartan Zentiva stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva”.

Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Zentiva u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Irbesartan Zentiva.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Irbesartan Zentiva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit
- repaglinid (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi)

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

Stosowanie leku Irbesartan Zentiva z jedzeniem i piciem

Irbesartan Zentiva może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli

pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany jest po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Irbesartan Zentiva nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Irbesartan Zentiva zawiera laktozę. Jeśli pacjent otrzymał od lekarza informację o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów, powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

Lek Irbesartan Zentiva zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Irbesartan Zentiva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Sposób podawania

Irbesartan Zentiva jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Zentiva można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, aby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Zentiva tak długo, jak lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**
Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę. Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg (dwie tabletki na dobę) jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.
- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**
U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg (dwie tabletki na dobę) jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy podawać leku Irbesartan Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak w przypadku podobnych leków, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W przypadku pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Irbesartan Zentiva należały:

- Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek badanie krwi może wykazać zwiększone stężenie potasu.
- Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek były zgłaszane także zawroty głowy podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni i zmniejszone stężenie białka w krwinkach czerwonych (hemoglobina).
- Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość), zmniejszona liczba płytek krwi, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek, zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych ang. leukocytoclastic vasculitis), ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny) i małe stężenie cukru we krwi. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białówek oczu) oraz rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (obrzęk w jelicie z takimi objawami, jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po termin ważności: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Irbesartan Zentiva

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletki leku Irbesartan Zentiva 150 mg zawiera 150 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera laktozę jednowodną, celulozę mikrokryształiczną, kroscarmelozę sodową, hypromelozę, krzemionkę koloidalną, magnezu stearynian, dwutlenek tytanu, macrogol 3000, воск Carnauba. Patrz punkt 2. „Irbesartan Zentiva zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Irbesartan Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki powlekane są białe lub prawie białe, dwustronnie wypukłe i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2872 na drugiej stronie.

Irbesartan Zentiva 150 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry po 14, 28, 30, 56, 84, 90, lub 98 tabletek powlekanych. Są również dostępne blistry podzielne na dawki pojedyncze po 56 tabletek do stosowania w leczeniu zamykniętym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francja

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francja

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112 PV-
Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentivad. o. o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki powlekane
irbesartan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva
3. Jak stosować Irbesartan Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Irbesartan Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Irbesartan Zentiva należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan Zentiva spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2.

Irbesartan Zentiva jest stosowany u dorosłych pacjentów:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (*pierwotne nadciśnienie tętnicze*)
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i u których występują laboratoryjne oznaki zaburzonej czynności nerek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irbesartan Zentiva

Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku Irbesartan Zentiva również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”)
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Irbesartan Zentiva oraz **w przypadku gdy którekolwiek z poniższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta** należy omówić to z lekarzem: ▪ jeśli występują **intensywne wymioty lub biegunka**

- jeśli występują **problemy z nerkami**
- jeśli występują **problemy z sercem**
- jeśli Irbesartan Zentiva stosowany jest z powodu **choroby nerek spowodowanej cukrzycą**. W takim przypadku lekarz może regularnie przeprowadzać badania krwi, szczególnie dotyczy to badania stężenia potasu we krwi w przypadku złej czynności nerek

- jeśli u pacjenta wystąpi **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjenta jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli pacjent **będzie operowany** lub będą zastosowane **leki do znieczulenia ogólnego**
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva”.

Jeśli po przyjęciu leku Irbesartan Zentiva u pacjenta wystąpi ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka, należy omówić to z lekarzem. Lekarz podejmie decyzję o dalszym leczeniu. Nie należy samodzielnie podejmować decyzji o przerwaniu przyjmowania leku Irbesartan Zentiva.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Dzieci i młodzież

Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży ponieważ nie określono w pełni jego bezpieczeństwa i skuteczności.

Irbesartan Zentiva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Irbesartan Zentiva” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki hamujące utratę potasu (tak jak pewne leki moczopędne)
- leki zawierające lit
- repaglinid (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi)

Jeśli pacjent stosuje pewne leki przeciwbólowe, zwane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, działanie irbesartanu może być zmniejszone.

Stosowanie leku Irbesartan Zentiva z jedzeniem i piciem

Irbesartan Zentiva może być stosowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku Irbesartan Zentiva przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku Irbesartan Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Irbesartan Zentiva we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli

pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany jest po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. Irbesartan Zentiva nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Irbesartan Zentiva nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Jeśli objawy te wystąpią, należy porozmawiać z lekarzem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Irbesartan Zentiva zawiera laktozę. Jeśli pacjent otrzymał od lekarza informację o występowaniu u niego złej tolerancji niektórych cukrów (np. laktozy), powinien zwrócić się do lekarza zanim zastosuje ten lek.

Lek Irbesartan Zentiva zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Irbesartan Zentiva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Sposób podawania

Irbesartan Zentiva jest przeznaczony do **stosowania doustnego**. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Irbesartan Zentiva można przyjmować niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, aby kontynuować leczenie lekiem Irbesartan Zentiva tak długo, jak lekarz nie zaleci innego postępowania.

- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi**
Zazwyczaj stosowaną dawką jest 150 mg jeden raz na dobę. Dawka może zostać następnie zwiększona do 300 mg jeden raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.
- **Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek**
U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, zalecana podtrzymująca dawka w leczeniu współistniejącej choroby nerek wynosi 300 mg jeden raz na dobę.

Lekarz może zalecić mniejsze dawki leku, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci poddani **hemodializie** oraz **osoby powyżej 75 roku życia**.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy podawać leku Irbesartan Zentiva dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego zażycia za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Irbesartan Zentiva

W razie przypadkowego pominięcia dobowej dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej, w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań mogą być ciężkie i mogą wymagać pomocy medycznej.

Tak jak w przypadku podobnych leków, u pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka. W przypadku pojawienia się takich objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy **przerwać przyjmowanie leku Irbesartan Zentiva i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej została określona w następujący sposób:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób

Do działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Irbesartan Zentiva należały:

- Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek badanie krwi może wykazać zwiększone stężenie potasu.
- Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): zawroty głowy, nudności/wymioty, uczucie zmęczenia i zwiększenie aktywności enzymów określających czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) w badaniu krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu 2, ze współistniejącą chorobą nerek były zgłaszane także zawroty głowy podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, niskie ciśnienie tętnicze krwi podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej, bóle stawów i mięśni i zmniejszone stężenie białka w krwinkach czerwonych (hemoglobina).
- Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): zwiększenie częstości pracy serca, uderzenia gorąca, kaszel, biegunka, niestrawność/zgaga, zaburzenia seksualne (problemy ze sprawnością seksualną), bóle w klatce piersiowej.

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku Irbesartan Zentiva do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: uczucie wirowania, bóle głowy, zaburzenia smaku, dzwonienie w uszach, bolesne skurcze mięśni, bóle stawów i mięśni, zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość), zmniejszona liczba płytek krwi, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zaburzenie czynności nerek, zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie skóry (znane jako leukoplastyczne zapalenie naczyń krwionośnych ang. leukocytoclastic vasculitis), ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny) i małe stężenie cukru we krwi. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białówek oczu) oraz rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit (obrzęk w jelicie z takimi objawami, jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Irbesartan Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po termin ważności: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Irbesartan Zentiva

- Substancją czynną leku jest irbesartan. Każda tabletki leku Irbesartan Zentiva 300 mg zawiera 300 mg irbesartanu.
- Ponadto lek zawiera laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną, kroscarmelozę sodową, hypromelozę, krzemionkę koloidalną, magnezu stearynian, dwutlenek tytanu, macrogol 3000, воск Carnauba. Patrz punkt 2. „Irbesartan Zentiva zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Irbesartan Zentiva i co zawiera opakowanie

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki powlekane są białe lub prawie białe, dwustronnie wypukłe i owalnego kształtu z wytłoczonym sercem na jednej stronie i wygrawerowanym numerem 2873 na drugiej stronie.

Irbesartan Zentiva 300 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry po 14, 28, 30, 56, 84, 90, lub 98 tabletek powlekanych. Są również dostępne blistry podzielne na dawki pojedyncze po 56 tabletek do stosowania w leczeniu zamkniętym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Wytwórca:

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la vierge
Ambarès et Lagrave
33 565 Carbon Blanc cedex
Francja

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37 100 Tours
Francja

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U. Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d. o. o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510 PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/>