

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irbesartan Terapia 150 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține și lactoză monohidrat 51,67 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, ovale, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu 'I4' pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Irbesartan Terapia este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Este de asemenea indicat pentru tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Irbesartan Terapia în doză de 150 mg o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg pe zi, în special la pacienții care efectuează ședințe de dializă și la vârstnici cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Irbesartan Terapia poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum este hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Irbesartan Terapia (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește treptat până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere adecvată pentru tratamentul afectării renale.

Beneficiul la nivel renal al Irbesartan Terapiei la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a obține tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții care efectuează ședințe de dializă trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

##### *Pacienți vârstnici*

Cu excepția pacienților cu vârsta peste 75 ani, la care tratamentul trebuie inițiat cu doza de 75 mg irbesartan pe zi, de obicei nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

##### *Copii și adolescenți*

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea irbesartanului la copiii cu vârsta între 0 – 18 ani. În prezent, datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nici o recomandare privind doza.

#### Metoda de administrare

Pentru administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Irbesartan Terapiei cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară (RFG) < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Depleție volemică intravasculară: în special după prima doză, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă hiposodată, diaree sau vărsături. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu Irbesartan Terapie.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu s-a dovedit pentru Irbesartan Terapie, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Irbesartan Terapie este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche de potasiu și creatinină. Nu există experiență privind administrarea Irbesartan Terapie la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu afecțiune renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile în special la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: similar altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Irbesartan Terapie, în special în prezența insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemie: Irbesartan Terapie poate induce hipoglicemie, în special la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau antidiabetice trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau de antidiabetice atunci când este indicată (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu se recomandă asocierea litiului cu Irbesartan Terapie (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: similar altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, nu se recomandă folosirea Irbesartan Terapie.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct.4.5). Similar oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: Administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiată în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARA II este considerată

esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie început tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Copii și adolescenți: Irbesartanul a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Lactoză:

Irbesartan Terapie conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Irbesartan Terapie a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Irbesartan Terapie (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren și inhibitori ai ECA

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, prin urmare, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul tratamentului care asociază litiul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și ale toxicității litiului. Până în prezent, foarte rar s-au raportat efecte similare pentru irbesartan. Prin urmare, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică, inhibitori selectivi ai COX<sub>2</sub>, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și antiinflamatoare nesteroidiene neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea acestei tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul are potențial de a inhiba OATP1B1. Într-un studiu clinic, s-a raportat că irbesartanul a crescut C<sub>max</sub> și ASC ale repaglinidei (substratul OATP1B1) de 1,8 ori și respectiv de 1,3 ori, atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. Într-un alt studiu, nu a fost

raportată nicio interacțiune farmacocinetică relevantă, atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei tratamentului antidiabetic, cum ar fi repaglinida (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare despre interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul în care irbesartanul s-a administrat concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de către CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă de irbesartan.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina:

Folosirea ARA II nu este recomandat în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
---

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au dus la o concluzie fermă; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică o sarcină trebuie să li se prescrie un tratament antihipertensiv alternativ care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în timpul sarcinii. Atunci când este cunoscută prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul trebuie început tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la tratament cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificare întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

##### Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Irbesartan Terapie în perioada de alăptare, Irbesartan Terapie nu este recomandat în perioada de alăptare și sunt preferate tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit în perioada de alăptare, mai ales în perioada de alăptare a unui nou-născut sau a unui copil născut prematur.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții săi se excretă în laptele uman.

Date farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolani au demonstrat excreția de irbesartan sau a metaboliților săi în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

##### Fertilitatea

Irbesartan nu a avut nici un efect asupra fertilității șobolanilor tratați și a descendenților lor la doze care induc primele semne de toxicitate parentală (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că în timpul tratamentului pot apărea vertij sau oboseală.

#### 4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% dintre pacienți (adică, mai puțin frecvent), dar mai mult comparativ cu placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile controlate cu placebo, în care 1965 de pacienți hipertensivi au primit irbesartan. Termenii marcați cu o stea (\*) se referă la reacțiile adverse raportate suplimentar la > 2% dintre pacienții hipertensivi diabetici cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică și, mai mult comparativ cu placebo.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ). În funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar, după punerea pe piață sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții adverse sunt derivate din rapoartele spontane.

##### Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: anemie, trombocitopenie.

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate cum sunt angioedem, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic.

##### Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie, hipoglicemie

##### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice\*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

##### Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: tinitus

##### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie

##### Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune arterială ortostatică\*

Mai puțin frecvente: hiperemie facială

##### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: tuse

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

#### Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, valori anormale ale funcției hepatice

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice \*

Cu frecvență necunoscută: artralгии, mialгии (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de creatin kinază), crampe musculare

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: afectarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

#### Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate

Mai puțin frecvente: dureri toracice

#### Investigații diagnostice

Foarte frecvente: hiperkaliemia\* s-a observat mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) s-a observat la 29,4% (adică, foarte frecvent) dintre pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) s-a observat la 46,3% dintre pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatinkinazei plasmatiche. Nici una dintre creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic.

La 1,7% dintre pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a hemoglobinei\*, fără semnificație clinică.

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, s-au observat următoarele reacții adverse în săptămâna a 3-a a fazei dublu-orb: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În săptămâna 26 a perioadei deschise a acestui studiu, cele mai frecvente valori anormale ale testelor de laborator observate au fost creșterea creatininei (6,5%) și valori crescute ale CK la 2% dintre copii.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

## 4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan pe zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate.

În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară și bradicardia.

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Irbesartan Terapie. Pacientul trebuie monitorizat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Măsurile recomandate include provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu este hemodializabil.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, codul ATC: C09CA04

#### Mecanism de acțiune

Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că irbesartanul blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorii AT<sub>1</sub>, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT<sub>1</sub>) determină creșterea concentrațiilor plasmatică de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatică de aldosteron. Kaliemia nu este modificată semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikinina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

#### Eficacitate clinică

##### Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză în cazul administrării în priză unică zilnică, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă la concentrație plasmatică minimă, adică după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolice/diastolice), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, determină efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore cu cele determinate de administrarea aceleiași doze zilnice totale, administrată de două ori pe zi.

Efectul antihipertensiv al Irbesartan Terapie se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. După întreruperea tratamentului nu s-a observat hipertensiune arterială de rebound.

Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie,



asocierea unei doze mici de hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere mai marcată a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolică/diastolică).

Eficacitatea Irbesartan Terapie nu este influențată de vârstă sau sex. Similar altor medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

#### Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale cu 0,5 mg/kg (mică), 1,5 mg/kg (medie) și 4,5 mg/kg (mare) a fost evaluată pe o perioadă de 3 săptămâni la 318 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani hipertensivi sau cu risc (diabet zaharat, antecedente familiale de hipertensiune arterială). La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea medie față de valoarea inițială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziție așezat (TASA) a fost de 11,7 mm Hg (doză mică), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doză mare). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice minime în poziție așezată (TADS) a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doză mică), 3,2 mm Hg (doză medie), 5,6 mm Hg (doză mare). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou fie cu medicamentul activ, fie cu placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a TASA și TADS comparativ cu modificările de +0,1, respectiv - 0,3 mm Hg comparativ cu pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

#### Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2 cu afectare renală

Studiul "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" evidențiază că irbesartanul încetinește progresia afecțiunii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie manifestă clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat irbesartan, amlodipină și placebo. Efectele irbesartanului pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie  $\geq 900$  mg pe zi și creatinemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg irbesartan, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de  $\leq 135/85$  mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era  $> 160$  mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și respectiv 78%. În ceea ce privește criteriul final principal de eficacitate combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% dintre pacienții din grupul irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo, respectiv amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ( $p = 0,024$ ) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ( $p = 0,006$ )]. La analiza componentelor individuale ale criteriului final principal de eficacitate combinat, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri în funcție de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32%, respectiv 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, în ceea ce privește criteriul final secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și nonletale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței infarctului miocardic non-

letal la bărbați, în grupul irbesartan comparativ cu grupul placebo. La femeile din grupul irbesartan comparativ cu grupul amlodipină s-a observat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" evidențiază faptul că irbesartanul în doze de 300 mg întârzie progresia către proteinuria manifestă clinic la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg pe zi) și funcție renală normală (creatinemie  $\leq 1,5$  mg/dl la bărbați și  $< 1,1$  mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele irbesartanului pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie manifestă clinic – viteza excreției urinare a albuminei (VEUA)  $> 300$  mg/zi și o creștere a VEUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost  $\leq 135/85$  mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocantele dihidropiridinice ale canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins criteriul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ( $p = 0,0004$ ) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie manifestă clinic a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală ( $< 30$  mg pe zi) a fost mai frecventă în grupul irbesartan 300 mg (34%) comparativ cu grupul placebo (21%).

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au evidențiat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l.

### Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucuronoconjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este irbesartanul glucuronoconjugat (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil.

### Liniaritate/neliniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică liniară proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg până la 600 mg. S-a observat că, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate), absorbția orală crește mai puțin decât proporțional cu doza; mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatice maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal este de 157-176, respectiv 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în primele 3 zile după inițierea unui tratament cu administrare în priză unică zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatice de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatice maxime ( $C_{\max}$ ) pentru irbesartan au fost puțin mai mari la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) comparativ cu subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

### Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 copii hipertensivi după administrarea unor doze zilnice unice și repetate (2 mg irbesartan/kg) până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adulți (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că  $C_{\max}$ , ASC și ratele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

### Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează ședințe de dializă. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

### Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate asupra organelor țintă. În studiile non-clinice privind siguranța, dozele mari de irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg și zi la șobolan și  $\geq 100$  mg/kg și zi la macac) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari ( $\geq 500$  mg/kg și zi), administrate la șobolan și la macac, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (de exemplu nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină) modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la reducerea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze  $\geq 90$  mg/kg și zi, la macac la doze  $\geq 10$  mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă relevanță.

Irbesartanul nu a demonstrat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Nu au fost afectate fertilitatea și performanța reproductivă în studiile la șobolani, masculi și femele, chiar la doze orale de irbesartan cu câteva efecte toxice parentale (50 - 650 mg / kg / zi), inclusiv mortalitate la cea mai mare doză. Nu s-au observat efecte semnificative asupra numărului de corpora lutea, implanturi, sau a feților vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea descendenților. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat în feteșii de șobolan și de iepure. Irbesartanul se excretă în laptele de șobolan care alăptează.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care au dispărut după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Hipromeloză  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### *Film*

Opadry II Alb OY-LS-28900 compus din:  
Lactoză monohidrat  
Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Macrogol 4000

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.  
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere transparente din PVC-PE-PVdC/Al.

Cutii cu 1, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj Napoca  
România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6306/2014/01 – ambalaj cu 1 comprimat filmat  
6306/2014/02 – ambalaj cu 14 comprimate filmate  
6306/2014/03 – ambalaj cu 28 comprimate filmate  
6306/2014/04 – ambalaj cu 30 comprimate filmate  
6306/2014/05 – ambalaj cu 56 comprimate filmate  
6306/2014/06 – ambalaj cu 60 comprimate filmate  
6306/2014/07 – ambalaj cu 84 comprimate filmate  
6306/2014/08 – ambalaj cu 90 comprimate filmate  
6306/2014/09 – ambalaj cu 98 comprimate filmate

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației Martie 2014

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2022