

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ISAME 150 mg tablety

ISAME 300 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ISAME 150 mg: Jedna tableta obsahuje irbesartanum 150 mg.

ISAME 300 mg: Jedna tableta obsahuje irbesartanum 300 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

ISAME 150 mg: Jedna tableta obsahuje 29,5 mg laktózy (jako monohydrát).

ISAME 300 mg: Jedna tableta obsahuje 59 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

ISAME 150 mg: Bílé, kulaté ploché tablety o průměru 10,5 mm s půlicí rýhou. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

ISAME 300 mg: Bílé, kulaté ploché tablety o průměru 12,7 mm s půlicí rýhou. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ISAME je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho.

ISAME v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let. Síla 75 mg není k dispozici od společnosti MEDOCHEMIE, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku ISAME zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem ISAME aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 má být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku ISAME v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater nejsou klinické zkušenosti.

##### *Starší pacienti*

U pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájit terapii dávkou 75 mg, úprava dávkování však u starších pacientů obvykle nebývá nutná.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku ISAME u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání přípravku ISAME s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Hypovolemie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolemií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy mají být upraveny před podáváním přípravku ISAME.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém. U přípravku ISAME tato situace sice není dokumentována; u antagonistů receptoru pro angiotenzin II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku ISAME u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku ISAME pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalemie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem ISAME může objevit hyperkalemie, a to zejména při současné poruše ledvin, zjevné proteinurii způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Hypoglykemie: přípravek ISAME může vyvolat hypoglykémii, zejména u diabetických pacientů. U pacientů léčených inzulinem nebo antidiabetiky je třeba zvážit vhodné monitorování hladiny glukózy v krvi; pokud je to indikováno, může být nutná úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku ISAME se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií, je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotenzinového systému. Podávání přípravku ISAME se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedle léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo s antagonisty angiotenzin II receptoru k akutní hypotenzii, azotemii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým cévním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotenzinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Pediatrická populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

#### Pomocné látky

ISAME obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzivní účinky irbesartanu; ISAME však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolemii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem ISAME (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přívod draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin) vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

Lithium: případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky: jsou-li antagonisté angiotenzinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (tj. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben.

Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti mají být přiměřeně hydratováni a má se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovat OATP1B1. V klinické studii bylo hlášeno, že irbesartan zvýšil hodnoty  $C_{max}$  a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8krát, respektive 1,3krát, pokud byl podáván 1 hodinu před repaglinidem. V jiné studii nebyly hlášeny žádné relevantní farmakokinetické interakce, pokud byly tyto dva léky podávány současně. Proto může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby, jako je repaglinid (viz bod 4.4).

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku ISAME během kojení, ISAME se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

#### Fertilita

Irbesartan neměl vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Na základě farmakodynamických vlastností látky není pravděpodobné, že by irbesartan ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2 %) a ve skupině s placebem (56,5 %). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoliv klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3 %) než u pacientů léčených placebem (4,5 %). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovacím rozmezí), pohlaví, věku, rase nebo trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5 % těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (\*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u >2 % diabetických hypertenzních pacientů, s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (≥1/10)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>	<b>Velmi vzácné (&lt;1/10 000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Poruchy krve a lymfatického systému						anemie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému						hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém, anafylaktická reakce, anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy						hyperkalemie, hypoglykemie
Poruchy nervového systému		závratě, ortostatické závratě*				vertigo, bolesti hlavy
Poruchy ucha a labyrintu						tinitus
Srdeční poruchy			tachykardie			
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze*	návaly horka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			kašel			
Gastrointestinální poruchy		nauzea/ zvracení	průjem, dyspepsie/ pyróza			poruchy chuti
Poruchy jater a žlučových cest			žloutenka			hepatitida, abnormální jaterní funkce
Poruchy kůže a podkožní tkáně						leukocytoklastická vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		muskulo-skeletální bolest*				bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatinínů)

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
						v plazmě), svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest						snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			sexuální dysfunkce			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava	bolest na hrudi			
Vyšetření	hyperkalemie**	vzestup plazmatické kreatininy***				

\*\*Hyperkalemie\* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalemie (≥5,5 mE/l) objevila u 29,4 % pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22 % pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalemie (≥5,5 mE/l) u 46,3 % pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3 % pacientů ve skupině s placebem.

\*\*\*U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7 %) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatininy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjizvitelnými klinickými muskuloskeletálními příhodami. Pokles hemoglobinu, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7 % pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem.

#### Pediatrická populace

V randomizované studii s 318 dětmi a dospívajícími s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité slepé fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolesti hlavy (7,9 %), hypotenze (2,2 %), závratě (1,9 %) a kašel (0,9 %). V 26týdenním otevřeném období této studie nejčastěji zaznamenané abnormality laboratorních vyšetření byly vzestup kreatininu (6,5 %) a zvýšené hodnoty CK u 2 % dětských příjemců.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

#### 4.9 Předávkování

U dospělých osob, které dostávaly irbesartan v dávkách až 900 mg denně po 8 týdnů, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování irbesartanem nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Hemodialýzou se irbesartan neodstraní.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, samotní.

ATC kód: C09CA04

##### Mechanismus účinku

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotenzin II (receptor typu AT<sub>1</sub>). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotenzinu II zprostředkované AT<sub>1</sub> receptorem, a to bez zřetele ke zdroji anebo způsobu syntézy angiotenzinu II. Selektivní antagonistické ovlivnění angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotenzinu II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Samotným irbesartanem v doporučených dávkách nejsou hladiny draslíku v séru významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu II), enzym vytvářející angiotenzin II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

###### Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak, srdeční frekvenci mění minimálně. Při podávání jednou denně je snížení krevního tlaku závislé na dávce a má tendenci vytvářet plató při dávkách vyšších než 300 mg. Dávky 150–300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě v nejnižším bodě účinku (tj. za 24 hodin po podání) průměrně o 8–13/5–8 mmHg (systolický/diastolický) více než placebo. Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3–6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodin. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60–70 % maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek přípravku ISAME je patrný do 1–2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4–6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Rebound-hypertenze nebyla pozorována.

Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou aditivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; to v období minima účinku dosahuje ve srovnání s placebem 7–10/3–6 mmHg (systolický/diastolický).

Účinnost přípravku ISAME není ovlivněna věkem ani pohlavím. Hypertonicí černé pleti reagují na monoterapii irbesartanem zřetelně slaběji, tak jak je tomu i u ostatních léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), blíží se reakce černých hypertoniců reakci pacientů bílé pleti.

Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

### Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a dospívajících ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti - hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny s léčivým přípravkem, nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

### Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a zjevnou proteinurií. IDNT byla dvojité slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených přípravkem ISAME, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií  $\geq 900$  mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0–3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) přípravku ISAME na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly titrovány dávky od 75 mg do udržovací dávky 300 mg přípravku ISAME, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali mezi 2 a 4 antihypertenzivy (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení předdefinovaného cílového krevního tlaku  $\leq 135/85$  mmHg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl  $>160$  mmHg. Šedesát procent (60 %) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, v irbesartanové skupině to bylo 76 % a ve skupině s amlodipinem 78 %. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33 % pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39 % pacientů ve skupině s placebem a se 41 % pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ( $p = 0,024$ ) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ( $p = 0,006$ )]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení zdvojnásobení sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32 %, resp. 26 % celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový bod fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl vidět zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná dvojité slepá studie morbidity na 590 pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30–300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru  $\leq 1,5$  mg/dl u mužů a  $<1,1$  mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky)

přípravku ISAME na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER) >300 mg/den a zvýšení UAER o minimálně 30 % ve srovnání s výchozí hodnotou). Předdefinovaný cílový krevní tlak byl  $\leq 135/85$  mmHg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotenzin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2 %) než s placebem (14,9 %) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7 %) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70 %, ve srovnání s placebem ( $p = 0,0004$ ). Doprovodné zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresy onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (<30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg přípravku ISAME (34 %) než ve skupině s placebem (21 %).

### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60–80 %. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje.

### Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96 %, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53–93 litry.

### Biotransformace

Po perorálním nebo intravenózním podání  $^{14}\text{C}$  irbesartanu se 80–85 % radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6 %). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

### Linearita/nelinearita

Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5–2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157–176 resp. 3–3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11–15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (<20 %). V jedné studii byly u hypertoniček zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob ( $\geq 65$  let) než u osob mladších (18–40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

### Eliminace

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání  $^{14}C$  irbesartanu lze asi 20 % radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2 % dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let, devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty  $C_{max}$ , AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18 %).

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění nebo toxického ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu ( $\geq 250$  mg/kg denně u potkanů a  $\geq 100$  mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky ( $\geq 500$  mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku léčivého přípravku, které způsobily snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách  $\geq 90$  mg/kg denně, u makaků v dávkách  $\geq 10$  mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků.

Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních fétů, tyto změny se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časné resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohdrát laktózy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl kroskarmelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Poloxamer 188

Mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr. Jeden blistr obsahuje 7 nebo 10 tablet.

#### Velikost balení

14, 28, 30, 60 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

ISAME 150 mg tablety: 58/044/11-C

ISAME 300 mg tablety: 58/045/11-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 1. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 8. 2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 7. 2021