

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Iracor – Иракор 75 mg филм-обложени таблети
Iracor – Иракор 150 mg филм-обложени таблети
Iracor – Иракор 300 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 86,11 mg, 172,21 mg, или 344,43 mg ирбесартан хидрохлорид, еквивалентен на 75 mg, 150 mg или 300 mg ирбесартан, соодетно.

Секоја филм-обложена таблета содржи 4 mg рицинусово масло.
За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Бели, овални таблети

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

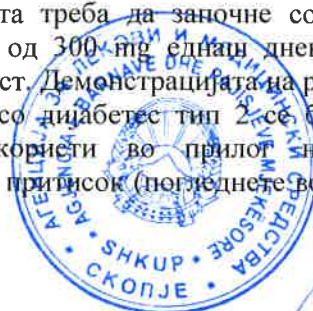
Лекот Иракор е индициран кај возрасни за терапија на есенцијална хипертензија. Тој е исто така индициран за терапија на бубрежна болест кај возрасни пациенти со хипертензија и дијабетес мелитус тип 2, како дел од режимот на антихипертензивната терапија (погледнете во точките 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Вообичаената препорачана почетна доза и дозата на одржување изнесува 150 mg еднаш дневно, земена со или без храна. Лекот Иракор при доза од 150 mg еднаш дневно, вообичаено обезбедува подобра 24-часовна контрола на крвниот притисок од дозата од 75 mg. Сепак, терапијата може да се започне со доза од 75 mg, особено кај пациентите на хемодијализа и кај постарите лица на возраст над 75 години.

Кај пациентите каде што дозата од 150 mg еднаш дневно не нуди соодветна контрола, дозата на лекот Иракор може да се зголеми до 300 mg, или може да се додадат други антихипертензивни лекови (погледнете во точките 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Особено, за додавањето на диуретик како што е хидрохлоротиазид, се покажа дека има комплементарно дејство со лекот Иракор (погледнете во точка 4.5).

Кај хипертензивни пациенти со дијабетес тип 2, терапијата треба да започне со 150 mg ирбесартан еднаш дневно, а потоа да се титрира до доза од 300 mg еднаш дневно, како препорачана доза на одржување за терапија на бубрежна болест. Демонстрацијата на реналните придобивки на лекот Иракор кај хипертензивни пациенти со дијабетес тип 2 се базира на студии, каде што ирбесартан според потребите се користе во прилог на други антихипертензивни лекови, за да се постигне целниот крвен притисок (погледнете во точките 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



Посебни популации

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со ренални нарушувања. Пониска почетна доза (75 mg) се препорачува кај пациентите на хемодијализа (погледнете во точка 4.4).

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со благо до умерено хепатално нарушување. Не постои клиничко искуство кај пациенти со тешки хепатални нарушувања.

Постари пациенти

Иако кај пациентите постари од 75 години потребно е да се земе во предвид започнување на терапијата со 75 mg, вообичаено не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на лекот кај деца на возраст од 0 до 18 месеци. Податоците кои се достапни во моментот се опишани во точките 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се даде препорака за дозирање.

Начин на употреба

За перорална употреба

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција ирбесартан или на некој од ексципиентите (погледнете во точка 6.1).

Втор и трет триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).

Истовремената употреба на лекот Иракор со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Намален интраваскуларен волумен

Симптоматска хипотензија, особено по првата доза, може да се појави кај пациенти кои имаат намален волумен и/или нивоа на натриум поради силна терапија со диуретици, рестрикција на соли во исхраната, дијареја или повраќање. Таквите состојби треба да се коригираат пред администрацијата на лекот Иракор.

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од појава на тешка хипотензија и ренална инсуфициенција, кога пациентите со билатерална стеноза на реналната артерија или стеноза на артеријата до еден функционален бубрег се третираат со лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Иако тоа не е документирано со лекот Иракор, сличен ефект треба да биде земен во предвид со ангиотензин II рецепторните антагонисти.

Ренално нарушување и трансплантација на бубрег

Кога лекот Иракор се користи кај пациенти со нарушена бубрежна функција, се препорачува периодично следење на серумските нивоа на калиум и креатинин. Не постои искуство во однос на администрацијата на лекот Иракор кај пациенти со скорешна трансплантација на бубрег.

Хипертензивни пациенти со дијабетес тип 2 и бубрежна болест

Во една анализа извршена врз база на една студија на пациенти со напредната бубрежна болест, ефектите на ирбесартан на функцијата на бубрезите и на кардиоваскуларни настани не биле



исти кај сите подгрупи. Особено, тие беа понеповолни кај жените и кај испитаниците кои не и припаѓаат на белата раса (погледнете во точка 5.1).

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција). Затоа двојната блокада на RAAS преку комбинирана употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен не се препорачува (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Доколку се смета дека терапијата со двојна блокада е апсолутно неопходна, таа треба да се спроведе само под надзор на специјалист и да биде предмет на често и внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

ACE-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Хиперкалемија

Како и со другите лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, за време на терапијата со лекот Иракор може да дојде до појава на хиперкалемија, особено во присуство на ренално нарушување, перзистентна протеинурија поради дијабетична бубрежна болест и/или срцева слабост. Се препорачува блиско следење на серумскиот калиум кај ризичните пациенти (погледнете во точка 4.5).

Хипогликемија

Ирбесартан може да предизвика хипогликемија, особено кај пациенти со дијабетес. Кај пациенти кои се на терапија со инсулин или со антидијабетици потребно е соодветно следење на нивото на глукоза во крвта; кога е индицирано можеби е потребно прилагодување на дозата на инсулин или на антидијабетици (погледнете во точка 4.5).

Литиум

Комбинацијата на литиум и лекот Иракор не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

Стеноза на аортна и митрална валула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како што е случајот и со другите вазодилататори, потребна е посебна претпазливост кај пациенти кои страдаат од аортна или митрална стеноза, или од опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Примарен алдостеронизам

Пациентите со примарен алдостеронизам вообичаено не одговараат на терапијата со антихипертензивни лекови кои дејствуваат по пат на инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Поради тоа, употребата на лекот Иракор не се препорачува.

Опито

Кај пациентите кај кои васкуларниот тонус и бубрежната функција зависат претежно од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пример, пациенти со тешка срцева слабост или постоечка бубрежна болест, вклучувајќи ренална артериска стеноза), терапијата со инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим или со ангиотензин II рецепторни антагонисти кои влијаат на овој систем е поврзан со појава на акутна хипотензија, азотемија, олигурија или ретка појава на акутна бубрежна инсуфициенција (погледнете во точка 4.5). Како и со секој друг антихипертензивен агенс, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациенти со исхемична кардиопатија или исхемична кардиоваскуларна болест може да резултира со миокарден инфаркт или мозочен удар.

Како што е забележано за инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим, ирбесартан и другите ангиотензин антагонисти се помалку ефикасни во намалувањето на крвниот притисок кај луѓето од црната раса во споредба со оние кои не и припаѓаат на црната раса, најверојатно поради почестата појава на состојби со ниски нивоа на ренин кај црната популација со хипертензија (погледнете во точка 5.1).



Бременост

Не се препорачува употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти за време на бременоста. Освен ако не се смета дека е неопходно да се продолжи со терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти, терапијата на пациентите кои планираат бременост треба да се промени со алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат потврден безбедносен профил за употреба за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине, и доколку е соодветно, треба да се започне со друга алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Педијатриска популација

Ирбесартан бил испитуван кај педијатриската популација на возраст од 6 до 16 години, но сегашните податоци не се доволни за да се поддржи проширување на употребата кај деца, се додека не се добијат дополнителни податоци (погледнете во точките 4.8, 5.1 и 5.2).

Посебни предупредувања за некои од помошните супстанции на лекот Иракор

Рицинусово масло

Овој лек содржи рицинусово масло кое може да предизвика стомачни тегоби и пролив.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Диуретици и други антихипертензивни лекови

Другите антихипертензивни може да го зголемат хипотензивното дејство на ирбесартан. Сепак лекот Иракор бил безбедно администриран заедно со други антихипертензивни лекови како што се бета-блокатори, блокатори на калциумовите канали со долготрајно дејство и тиазидни диуретици. Претходна терапија со високи дози на диуретици може да резултира со намалување на волуменот и ризик од појава на хипотензија при почетокот на терапијата со лекот Иракор (погледнете во точка 4.4).

Лекови што содржат алискирен или ACE-инхибитори:

Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон-систем (RAAS) преку комбинирана употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е поврзана со повисока фреквенција на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција) во споредба со употребата на поединечен агенс што делува на RAAS (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиум суплементи и диуретици што штедат калиум

Врз основа на искуството од употребата на другите лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин системот, истовремената употреба на диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи или супститути на соли кои содржат калиум, или други лекови кои можат да ги покачат нивоата на калиум во серумот (на пример, хепарин), може да доведе до зголемување на нивоата на калиум во серумот, и поради тоа не се препорачува (погледнете во точка 4.4).

Литиум

При истовремена администрација на литиум со ACE инхибитори биле пријавени реверзибилни покачувања на концентрациите на литиумот во серумот и појава на токсичност. Многу ретко биле пријавени слични дејства при досегашната употреба на ирбесартан. Поради тоа оваа комбинација не се препорачува (погледнете во точка 4.4). Доколку за оваа комбинација се докаже дека е неопходна, се препорачува внимателно мониторирање на нивоата на серумски литиум.

Нестероидни анти-инфламаторни лекови

Кога ангиотензин II антагонистите се администрираат истовремено со нестероидни анти-инфламаторни лекови (на пример, селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина



(> 3 g/ден и неселективни НСАИЛ), може да дојде до намалување на антихипертензивниот ефект.

Како и со другите АКЕ инхибитори, истовремената употреба на ангиотензин II антагонисти или НСАИЛ може да предизвика зголемување на ризикот од влошување на реналната функција, вклучувајќи и можна акутна бубрежна слабост и зголемување на нивоата на серумски калиум, особено кај пациентите со претходно нарушена ренална функција. Потребна е претпазливост при администрирање на оваа комбинација, особено кај постарите пациенти. Пациентите треба да бидат адекватно хидратирани и се препорачува следење на бубрежната функција по започнувањето на истовремената терапија, и подоцна на периодични интервали.

Репаглинид:

Ирбесартан има потенцијал да го инхибира OATP1B1. Во клиничка студија, пријавено е дека ирбесартан го зголеми C_{max} и AUC на репаглинид (субстрат на OATP1B1) за 1.8-пати и 1.3 пати, соодветно, кога се дава 1 час пред репаглинид. Во друга студија, не беа пријавени релевантни фармакокинетски интеракции, кога двата лека беа ко-администрирани. Затоа, може да биде потребно прилагодување на дозата на терапијата со антидијабетици како што е репаглинид (погледнете во точка 4.4).

Дополнителни информации за интеракциите на ирбесартан

Во клиничките студии, фармакокинетиката на ирбесартан не е под влијание на хидрохлоротиазид. Ирбесартан главно се метаболизира преку CYP2C9 и во помала мера по пат на глюкуронидација. Не се забележани значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции кога ирбесартан се администрира истовремено со варфарин, лек што се метаболизира преку CYP2C9. Не се испитани ефектите на CYP2C9 индукторите, како што е рифампицин, врз фармакокинетиката на ирбесартан. Фармакокинетиката на дигоксин не била променета при ко-администрација со ирбесартан.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не се препорачува употреба на ангиотензин II рецепторни блокатори за време на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни блокатори за време на вториот и третиот триместар од бременоста е контраиндицирана (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази кои што се однесуваат на ризикот од тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста, не се доволни за да се донесе заклучок; сепак, не може да се исклучи можноста за благо зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за проценка на ризикот при употреба на ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIAs), и за оваа класа на лекови може да се очекува сличен ризик. Освен ако не се смета дека е неопходно да се продолжи со терапијата со ангиотензин II рецепторни блокатори, терапијата на пациентите кои планираат бременост треба да се промени со алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат потврден безбедносен профил за употреба за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со AIIAs треба веднаш да се прекине, и доколку е соодветно, треба да се започне со друга алтернативна терапија.

Познато е дека употребата на AIIAs за време на второто и третото тромесечје од бременоста предизвикува човечка фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидрамниоза, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете исто така во точка 5.3).

Во случај на употреба на AIIAs за време на вториот триместар од бременоста, се препорачува ултразвучна проверка на бубрежната функција и на черепот.



Бебињата чии мајки земале AHRAs треба внимателно да се следат заради можна појава на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Доење

Бидејќи не се достапни информации за употребата на лекот Иракор за време на доењето, не се препорачува негова употреба и се препорачува да се одберат алтернативни третмани кои имаат подобро утврден безбедносен профил за време на доењето, особено при доење на новороденче или на бебе кое е родено предвремено.

Не е познато дали ирбесартан или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Достапните фармакодинамски/токсиколошки податоци кај стаорци покажуваат екскреција на ирбесартан или неговите метаболити во млекото (за повеќе детали погледнете во точка 5.3).

Плодност

Ирбесартан немал влијание врз плодноста на третираниите стаорци и нивните потомци, при дози пониски од оние кои ги индуцираат првите знаци на родителска токсичност (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Врз основа на неговите фармакодинамски својства, не се очекува ирбесартан да ја наруши оваа способност за возење или за ракување со машини. При возење или ракување со машини, треба да се земе во предвид дека при терапијата може да се појават вртоглавица или истоштеност.

4.8 Несакани дејства

Во плацебо-контролираните студии кај пациенти со хипертензија, вкупната инциденца на несакани дејства помеѓу ирбесартан (56,2%) и групите на плацебо (56,5%) не се разликува. Прекинот на терапијата поради клинички или лабораториски несакани дејства бил поредок кај пациентите третирани со ирбесартан (3,3%) отколку кај пациентите третирани плацебо (4,5%). Инциденцата на несакани дејства не е поврзана со дозата (при препорачани дози), полот, возраста, расата или времетраењето на терапијата.

Кај дијабетични хипертензивни пациенти со микроалбуминурија и нормална бубрежна функција, кај 0,5% од пациентите (што е помалку често), биле пријавени ортостатска вртоглавица и ортостатска хипотензија, но сепак во поголем износ од плацебо.

Следнава табела ги прикажува несаканите дејства на лекот кои биле пријавени во плацебо-контролирани студии во кои 1965 хипертензивни пациенти биле на терапија со ирбесартан. Термините означени со ѕвездичка (*) се однесуваат на несакани дејства кои биле дополнително пријавени кај повеќе од 2% од дијабетичните хипертензивни пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и појава на протеинурија во износ поголем од плацебо.

Фреквенцијата на несаканите дејства кои што се наведени подолу е дефинирана на следниот начин:

- многу чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- многу ретки ($< 1/10,000$)

Во рамки на секоја група, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

Исто така, наведени се и несаканите дејства кои се дополнително пријавени во пост-маркетиншкото искуство. Овие несакани дејства произлегуваат од спонтани извештаи.



Нарушувања на крвта и лимфниот систем:

Непознати: анемија, тромбоцитопенија

Нарушувања на имунолошкиот систем:

Непознати: хиперсензитивни реакции како што се ангиоедем, исип, уртикарија, анафилактична реакција, анафилактичен шок

Нарушувања на метаболизмот и исхраната:

Непознати: хиперкалемија, хипогликемија

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: вртоглавица, ортостатска вртоглавица*

Непознати: вертиго, главоболка

Нарушувања на увото и ушниот лавиринт

Непознати: тинитус

Кардијални нарушувања:

Помалку чести: тахикардија

Васкуларни нарушувања:

Чести: ортостатска хипотензија*

Помалку чести: поцрвенување

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:

Помалку чести: кашлица

Гастроинтестинални нарушувања:

Чести: гадење/повраќање

Помалку чести: дијареја, диспепсија/жегавица

Непознати: дисгуезија

Хепатобилијарни нарушувања:

Помалку чести: жолтица

Непознати: хепатитис, абнормална функција на црниот дроб

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Непознати: леукоцитокластичен васкулитис

Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво:

Чести: мускулоскелетни болки*

Непознати: артралгија, миалгија (во некои случаи поврзани со зголемување на нивоата на плазматска креатин киназа), грчеви во мускулите

Ренални и уринарни нарушувања:

Непознати: нарушена бубрежна функција, вклучувајќи и случај на ренална инсуфициенција кај ризични пациенти (погледнете во точка 4.4)

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите:

Помалку чести: сексуална дисфункција

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација:

Чести: замор

Помалку чести: болка во градите



Испитувања:

Многу чести:

Хиперкалемија* се појавува почесто кај дијабетични пациенти третиран со ирбесартан отколку плацебо. Кај дијабетични хипертензивни пациенти со микроалбуминурија и нормална бубрежна функција, хиперкалемијата ($\geq 5,5$ mEq/L) се појавила кај 29,4% од пациентите третиран со 300 mg ирбесартан и кај 22% од пациентите во плацебо групата. Кај дијабетични хипертензивни пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и сериозна протеинурија, хиперкалемија ($\geq 5,5$ mEq/L) се појавила кај 46,3% од пациентите во групата третирана со ирбесартан и кај 26,3% од пациентите во плацебо групата.

Чести:

Значителните зголемувања на нивоата на плазматска креатинин киназа биле често забележани (1,7%) кај субјектите третиран со ирбесартан. Ниту едно од овие зголемувања не било поврзано со препознатливи клинички мускулно-скелетни настани. Кај 1,7% од хипертензивните пациенти со напредна дијабетична бубрежна болест третиран со ирбесартан, било забележано намалување на хемоглобинот*, што не било клинички значајно.

Педијатриска популација

Во една рандомизирана студија кај 318 деца и адолесценти на возраст од 6 до 16 години со хипертензија, во 3-неделната двојно-слепа фаза дошло до појава на следниве несакани дејства: главоболка (7,9%), хипотензија (2,2%), вртоглавица (1,9%), кашлица (0,9%). Во 26-неделниот орен-label период на оваа студија најчесто забележани лабораториски абнормалности биле зголемувања на креатининот (6,5%) и покачени вредности на СК кај 2% од третираните деца.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Искуство со возрастни лица изложени на дози до 900 mg/ден во рок од 8 недели не покажале токсичност. Најверојатните манифестации на предозирањето се очекува да бидат хипотензијата и тахикардијата. Исто така, од предозирањето може да дојде и до појава на брадикардија. Не се достапни посебни информации за третман на предозирањето со лекот Иракор. Пациентот треба да биде внимателно следен, а терапијата треба да биде симптоматска и супортивна. Препорачаните мерки вклучуваат предизвикување на повраќање и/или гастрична лаважа. Активниот јаглен може да биде корисен за третирање на предозирањето. Ирбесартан не се отстранува по пат на хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: ангиотензин II антагонисти, обични, АТС код: C09CA04

Механизам на дејство:

Ирбесартан е потентен, орално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT1) антагонист. Тој треба да ги блокира сите активности на ангиотензин II со посредство на AT1 рецепторите, без оглед на изворот или патот на синтеза на ангиотензин II. Селективниот



антагонизам на ангиотензин II (AT1) рецепторите резултира со зголемување на плазматските ренински концентрации и на нивоата на ангиотензин II, како и со намалување на концентрацијата на алдостерон во плазмата. Серумските нивоа на калиум не се значително засегнати при употреба на ирбесартан како моно-терапија во препорачани дози. Ирбесартан не го инхибира АКЕ (кининаза-II), ензимот кој го генерира ангиотензин II и го разложува брадикининот до неактивни метаболити. Кај ирбесартан не е потребно метаболично активирање на дејството.

Клиничка ефикасност:

Хипертензија

Ирбесартан го намалува крвниот притисок со минимални промени на срцевиот ритам. Намалувањето на крвниот притисок е дозно- зависно при еднаш дневно дозирање, со тенденција кон максимално намалување при дози над 300 mg. Дозите од 150 до 300 mg еднаш дневно ги намалуваат лежечкиот или седечкиот крвен притисок кои во најниските вредности (на пример, 24 часа по дозирањето) се во просек од 8-13/5-8 mm Hg (систолен/дијастолен) поголеми од оние поврзани со плацебо.

Максималното намалување на крвниот притисок се постигнува во рок од 3 до 6 часа по администрацијата, додека намалувањето на крвниот притисок се одржува во рок од најмалку 24 часа. По 24 часа намалувањето на крвниот притисок изнесува 60-70% од соодветните максимални одговори на дијастолниот и систолниот крвен притисок при препорачани дози.

Дозирањето еднаш дневно со доза од 150 mg доведува до минимални и просечни 24-часовни одговори слични на оние при дозирањето два пати дневно, со истата вкупна доза.

Ефектот на ирбесартан на намалување на крвниот притисок е евидентен во рок од 1 до 2 недели, со максимален ефект кој се појавува по 4 до 6 недели по иницирањето на терапијата. Антихипертензивниот ефект се одржува за време на долготрајна терапија. По повлекување на терапијата, крвниот притисок постепено се враќа кон основната линија. Не е забележано враќање на хипертензијата.

Ефектите на намалување на крвниот притисок на ирбесартан и тиазидниот тип на диуретици се комплементарни. Кај пациенти кои не може адекватно да се контролираат само со ирбесартан, додавањето на ниска доза на хидрохлортиазид (12,5 mg) на терапијата со ирбесартан еднаш дневно резултирала во дополнително плацебо-прилагодено намалување на крвниот притисок со најниски вредности од 7-10/3-6 mm Hg (систолен/дијастолен).

Ефикасноста на ирбесартан не зависи од возраста или полот. Како што е случај и со другите лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин системот, хипертензивните пациенти од црна раса имаат значително помал одговор на монотерапијата со ирбесартан. Кога ирбесартан се дава истовремено со ниска доза на хидрохлортиазид (на пример, 12,5 mg дневно), антихипертензивниот одговор кај црните пациенти се доближува кон оној на белите пациенти. Не постои клинички значаен ефект врз серумската урична киселина или врз уринарната секреција на уричната киселина.

Педијатриска популација

Намалувањето на крвниот притисок со целни титрирани дози на ирбесартан од 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока), било испитувано кај 318 деца и адолесценти со хипертензија или деца и адолесценти изложени на ризик (дијабетес, семејна историја на хипертензија) на возраст од 6 до 16 години во период од три недели. На крајот на трите недели средното намалување од основната линија на примарната варијабла на ефикасноста, мерена преку намалувањето на седечкиот систолен крвен притисок (SeSBP) изнесувала 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не постои значајна разлика помеѓу овие дози. Прилагодената просечна промена од најниските вредности на седечкиот дијастолен крвен притисок (SeDBP) била следна: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). Во текот на следниот двонеделен период каде што пациентите повторно биле рандомизирани на активен лек или плацебо, кај пациентите на плацебо постои зголемување од 2,4 и 2,0 mmHg на SeSBP и SeDBP во споредба со промени од +0,1 и -0,3 mmHg, соодветно на сите дози на ирбесартан (погледнете во точка 4.2).



Хипертензија и дијабетес тип 2 со бубрежна болест

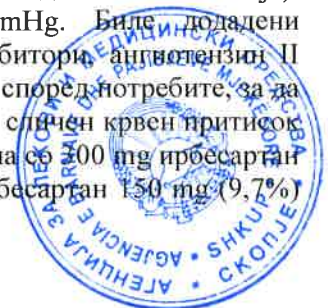
Студијаа Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" покажа дека ирбесартан ја намалува прогресијата на бубрежната болест кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и појава на протеинурија. IDNT е една двојно слепа, контролирана студија на морбидитетот и mortalитетот која ги споредува ирбесартан, амлодипин и плацебо. Кај 1,715 хипертензивни пациенти со дијабетес тип 2, протеинурија ≥ 900 mg/ден и серумски креатинин кој се движел од 1,0-3,0 mg/dl, биле испитани долгорочните ефекти (во просек од 2,6 години) на ирбесартан на прогресијата на бубрежната болест и сите причини за смртност. Пациентите биле титрирани од доза од 75 mg до доза на одржување на ирбесартан од 300 mg, и од доза од 2,5 mg до доза од 10 mg амлодипин, или плацебо, според толерантноста.

Пациентите во сите третирани групи вообичаено добивале помеѓу 2 и 4 антихипертензивни лекови (на пример, диуретици, бета блокатори, алфа блокатори) за да се постигне однапред дефиниран целен крвен притисок $\leq 135/85$ mmHg или намалување на систолниот притисок од 10 mmHg, ако основната линија изнесува > 160 mmHg. Шеесет проценти (60%) од пациентите во плацебо групата го постигнале овој целен крвен притисок, при што оваа бројка изнесува 76% и 78% во групите на ирбесартан и амлодипин соодветно. Ирбесартан значително го намалил релативниот ризик на примарната комбинирана крајна цел во однос на двојното зголемување на серумскиот креатинин, краен стадиум на бубрежна болест (ESRD) или смртност поради сите причини. Приближно 33% од пациентите од групата третирана со ирбесартан стигнале до примарната комбинирана ренална крајна цел во споредба со 39% и 41% во групите третирани со плацебо и амлодипин [20% намалување на релативниот ризик во споредба со плацебо ($p = 0.024$) и намалување на релативниот ризик од 23%, во споредба со амлодипин ($p = 0.006$)]. Кога се анализираат индивидуалните компоненти на примарната крајна цел, не бил забележан ефект кај сите причини за смртност, но бил забележан позитивен тренд на намалување на појавата на ESRD и значително намалување на удвојувањето на серумскиот креатинин.

Подгрупи групирани според полот, расата, возраста, траењето на дијабетесот, основниот крвен притисок, серумскиот креатинин, и стапката на екскреција на албумин биле испитани за проценка на дејството на терапијата. Кај женските и подгрупите од црна раса што претставуваат 32% и 26% од вкупната популација на студијата засебно, реналната корист не била очигледна, иако интервалите на довербата не ја исклучуваат. Што се однесува до секундарната крајна цел на фатални и нефатални кардиоваскуларни настани, немало разлика помеѓу трите групи во вкупната популација, иако била забележана зголемена инциденца на нефатален миокардијален инфаркт кај жените и намалена инциденца на нефатален миокардијален инфаркт кај мажите во групата третирана со ирбесартан наспроти режимот на дозирање со плацебо.

Зголемена инциденца на нефатален миокардијален инфаркт и мозочен удар била забележана кај жените на режим на дозирање заснован на ирбесартан, наспроти режимот на дозирање заснован на амлодипин, додека хоспитализацијата поради срцева слабост била намалена кај вкупната популација. Сепак, не било идентификувано соодветно објаснување за овие наоди кај жените.

Студијата Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" покажува дека ирбесартан во доза од 300 mg ја одложува прогресијата на перзистентна протеинурија кај пациенти со микроалбуминурија. IRMA 2 е една плацебо-контролирана двојно слепа студија на морбидитетот кај 590 пациенти со дијабетес тип 2, микроалбуминурија (30-300 mg/ден) и нормална бубрежна функција (серумски креатинин $\leq 1,5$ mg/dl кај мажите и $<1,1$ mg/dl кај жените). Студијата ги испитувала долготрајните ефекти (2 години) на ирбесартан на прогресијата на клиничка (перзистентна) протеинурија (уринарен албумин (UAER) > 300 mg/ден, и зголемување на UAER од најмалку 30% од основната линија). Целниот предефиниран крвен притисок изнесувал $\leq 135/85$ mmHg. Биле додадени дополнителни антихипертензивни лекови (со исклучок на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридински калциумови блокатори), според потребите, за да се помогне да се постигне целниот крвен притисок. Иако бил постигнат сличен крвен притисок кај сите третирани групи, помал број на испитаници во групата третирана со 300 mg ирбесартан (5,2%) во споредба со плацебо (14,9%) или во групата третирана со ирбесартан 150 mg (9,7%)



стигнале до крајната точка на перзистентна протеинурија, покажувајќи релативно намалување на ризикот од 70% во споредба со плацебо ($p = 0,0004$) при повисока доза. Придружното подобрување на брзината на гломеруларна филтрација (GFR) не било забележано во текот на првите три месеци од терапијата. Забавувањето на прогресијата на клиничка протеинурија било најрано очигледно после три месеци, а продолжило во текот на 2 години. Регресијата до нормална албимурија (<30 mg/ден) била почеста кај групата третирана со ирбесартан 300 mg (34%) во споредба со плацебо групата (21%).

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) - и VA NEPHRON-D ((The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) била испитувана употребата на комбинацијата на некој АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или со тип 2 дијабетес мелитус, придружена со докази за оштетување на органите. VA NEPHRON -D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значаен корисен ефект врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и морталитетот, а бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

Поради тоа АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE ((Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавање на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокатори кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината рано, поради зголемениот ризик од појава на несакани исходи. Појавата на кардиоваскуларната смрт и удар била почеста кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата, и исто така негативните настани и сериозните несакани настани од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) почесто биле пријавени кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална администрација, ирбесартан добро се апсорбира: студиите на апсолутна биорасположивост имаат вредност од приближно 60-80%. Истовременото внесување на храна не влијае значително на биорасположивоста на ирбесартан.

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини изнесува приближно 96%, со незначително врзување за крвните клеточни компоненти. Волуменот на дистрибуција изнесува 53-93 литри.

Биотрансформација

По перорална или интравенска администрација на 14 C ирбесартан, 80-85% од радиоактивноста во циркулирачката плазма се припишува на непроменет ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира во црниот дроб преку глукуронидна конјугација и оксидација. Главниот циркулирачки метаболит е ирбесартан глукуронид (околу 6%). *In vitro* студиите покажуваат дека ирбесартан се оксидира примарно преку CYP2C9 ензимот на цитохром P450; изоензимет CYP3A4 има занемарлив ефект.

Линеарност/не-линеарност

Ирбесартан покажува линеарна и дозно пропорционална фармакокинетика во дозниот опсег од 10 до 600 mg. Било забележано помалку пропорционално зголемување на оралната апсорпција



кај дозите над 600 mg (двојно повеќе од препорачаната максимална доза). Механизмот одговорен за ова е непознат. Максимална концентрација во плазмата се постигнува во рок од 1,5 до 2 часа по перорална администрација. Вкупниот телесен и ренален клиренс изнесува 157-176 и 3-3,5 ml/min, соодветно. Терминалниот полуживот на елиминација на ирбесартан изнесува 11-15 часа. Нормалните плазматски концентрации се остваруваат во рок од 3 дена од денот на започнување на еднодневниот режим на дозирање. Ограничена акумулација на ирбесартан (<20%) била забележана во плазмата по повтореното дозирање еднаш дневно. Во една студија, биле забележани малку повисоки плазматски концентрации на ирбесартан кај женските пациенти со хипертензија. Сепак, немало разлика во полуживотот и акумулацијата на ирбесартан. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите од женски пол. Вредностите на AUC и C_{max} на ирбесартан биле малку поголеми кај постарите волонтери (≥ 65 години) од оние кај младите волонтери (18-40 години). Сепак терминалниот полуживот не бил значително променет. Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти.

Елиминација

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминираат и билијарно и ренално. По усна или интравенска администрација на ^{14}C ирбесартан, приближно 20% од радиоактивноста се излучува преку урината, а остатокот преку фецесот. Помалку од 2% од дозата се излучува преку урината во форма на непроменет ирбесартан.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на ирбесартан била испитувана кај 23 деца со хипертензија по давање на поединечни или повеќекратни дневни дози на ирбесартан (2 mg/kg), до максимална дневна доза од 150 mg во рок од четири недели. Од овие 23 деца, кај 21 дете фармакокинетиката можела да се спореди со фармакокинетиката кај возрасните (дванаесет деца на возраст над 12 години, девет деца на возраст од 6 до 12 години). Резултатите покажале дека C_{max} , AUC и стапките на клиренс биле споредливи со оние забележани кај возрасните пациенти кои примале ирбесартан во доза од 150 mg дневно. Забележана е ограничена акумулација на ирбесартан (18%) во плазмата по повтореното дозирање еднаш дневно.

Ренална инсуфициенција: кај пациенти со ренално нарушување или оние кои подлежат на хемодијализа, фармакокинетските параметри на ирбесартан не се значително променети. Ирбесартан не се отстранува по пат на хемодијализа.

Хепатална инсуфициенција: кај пациенти со блага до умерена цироза, фармакокинетските параметри на ирбесартан не се значително променети.

Не се изведени студии кај пациенти со тешко хепатално нарушување.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Не постојат докази за абнормална системска токсичност на целните органи при клинички значајни дози. Во не-клиничките студии за безбедност, високите дози на ирбесартан (≥ 250 mg/kg/ден кај стаорци и ≥ 100 mg/kg/ден кај макаки) предизвикале намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит).

При многу високи дози (≥ 500 mg/kg/ден) ирбесартан предизвикал дегенеративни промени на бубрезите (како интерстицијален нефритис, тубуларна дистензија, базофилни тубули, зголемување на плазматските концентрации на уреа и креатинин) кај стаорци и макакус мајмуни, кои се сметаат за последица на хипотензивните ефекти на лекот, што доведуваат до намалена ренална перфузија. Исто така, ирбесартан предизвикува хиперплазија/хипертрофија на јукстагломеруларните клетки (кај стаорци при ≥ 90 mg/kg/ден, кај макакус мајмуни при ≥ 10 mg/kg/ден). За сите овие промени се смета дека се предизвикани од страна на фармаколошкото дејство на ирбесартан. За терапевтските дози на ирбесартан кај луѓето хиперплазијата/хипертрофијата на бубрежните јукстагломеруларни клетки изгледа дека нема никакво значење.

Не постојат докази за мутагеност, кластогеност или карциногеност.



Плодноста и репродуктивните перформанси не биле погодени во студиите кај мажјаци и женки стаорци дури и при перорални дози на ирбесартан кои предизвикуваат одредена родителска токсичност (од 50 до 650 mg/kg/ден), вклучувајќи и смртност при највисоката доза. Не се забележани значителни ефекти врз бројот на жолти тела, импланти, или живи фетуси. Ирбесартан не влијае на опстанокот, развојот, или репродукцијата на потомството. Студиите на животни укажуваат на тоа дека радио-означен ирбесартан бил откриен кај стаорци и фетуси на зајаци. Ирбесартан се излучува во млекото кај стаорци во период на лактација.

Студиите на животни со ирбесартан покажаа транзиторни токсични ефекти (зголемена ренална пелвична кавитација, хидроуретер или субкутана едема) кај фетуси на стаорци, кои се враќаат во нормала по породување. Кај зајаци, беа забележани абортуси или рана ресорпција при дози кои предизвикуваат значителна токсичност кај мајката, вклучително и смртност. Не беа забележани тератогени дејства кај стаорци и кај зајаци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

манитол
хидроксипропил целулоза
ниско-супституирана хидроксипропил целулоза (LH-21)
ниско-супституирана хидроксипропил целулоза (LH-11)
талк
макрогол 6000
хидрогенизирано рицинусово масло

Филм-обвивка на таблетата:

поливинил алкохол
титаниум диоксид (E171)
макрогол 3000
талк

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер (PVC/PE/PVDC, A1-фолија): 28 филм-обложени таблети во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со



законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

28x x75 mg: 11-1450/2

28 x 150 mg: 11-652/2

28 x 300 mg: 11-653/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

14.04.2009/08.01.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

