

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ирсанара 75 mg филм-обложени таблети  
Ирсанара 150 mg филм-обложени таблети  
Ирсанара 300 mg филм-обложени таблети

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ирсанара 75 mg филм-обложени таблети  
Една филм-обложена таблета содржи 75 mg ирбесартан.  
*Експципиент*: 6,337 mg лактоза монохидрат во 1 таблета.

Ирсанара 150 mg филм-обложени таблети  
Една филм-обложена таблета содржи 150 mg ирбесартан.  
*Експципиент*: 12,673 mg лактоза монохидрат во 1 таблета.

Ирсанара 300 mg филм-обложени таблети  
Една филм-обложена таблета содржи 300 mg ирбесартан.  
*Експципиент*: 25,346 mg лактоза монохидрат во 1 таблета.

*За комплетната листа на експципиенси видете дел 6. 1.*

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

*Ирсанара 75 mg филм-обложени таблети*: бели, овални биконвексни филм-обложени таблети, означени со '75' од едната страна и разделна линија од другата страна. Разделната линија е само да се олесни кршењето за полесно проголтување, но не и за делење во еквивалентни дози.

*Ирсанара 150 mg филм-обложени таблети*: бели, овални биконвексни филм-обложени таблети, означени со '150' од едната страна и разделна линија од другата страна. Разделната линија е само да се олесни кршењето за полесно проголтување, но не и за делење во еквивалентни дози.

*Ирсанара 300 mg филм-обложени таблети*: бели, овални биконвексни филм-обложени таблети, означени со '300' од едната страна и разделна линија од другата страна. Разделната линија е само да се олесни кршењето за полесно проголтување, но не и за делење во еквивалентни дози.



1

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Ирсанара таблетите се индицирани за третман на есенцијална хипертензија.

Исто така, наменети се и за третман на ренална болест кај возрасни пациенти со хипертензија и тип 2 дијабетес мелитус како дел од медикаментозниот антихипертензивен режим (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

### 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Вообичаената препорачана почетна доза и доза за одржување е 150 mg еднаш на ден, со или без храна. Ирбесартан во доза од 150 mg, еднаш на ден, генерално има подобро дејство на 24 часовната контрола на крвниот притисок, отколку дозата од 75 mg. Сепак, иницијалната доза од 75 mg треба да се земе во предвид, особено кај пациенти на хемодијализа и кај пациенти над 75 годишна возраст.

Кај пациенти кај кои со доза од 150 mg еднаш на ден, не се воспоставува добра контрола на крвниот притисок, дозата на ирбесартан може да се зголеми на 300 mg, или може да се додадат други антихипертензивни лекови (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1); посебно, додавањето на диуретик, како што е хидрохлоротиазид е покажано дека има адитивен ефект со ирбесартан (видете дел 4.5).

Кај хипертензивни пациенти со дијабетес мелитус тип 2, терапијата треба да се започне со доза од 150 mg ирбесартан, еднаш на ден и да се титрира до 300 mg, еднаш на ден, која е препорачана вообичаена доза за лекување на бубрежно заболување.

Доказите за ефектите на ирбесартан во однос на бубрежната функција кај хипертензивни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 се базираат на студии во кои ирбесартанот е користен како додатна терапија со други антихипертензивни лекови, со цел да се постигне саканото ниво на крвен притисок (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### Специјални популации

##### *Бубрежни оштетувања*

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со нарушена бубрежна функција. Кај пациенти на хемодијализа треба да се започне со пониска доза (75 mg) (видете дел 4.4).

##### *Хепатални нарушувања*

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено нарушување на функцијата на црниот дроб. Не постојат клинички искуства кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб.

#### *Постари пациенти*

Иако треба внимателно да се започне со терапија од 75 mg, кај пациенти постари од 75 години, вообичаено не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасните пациенти.

#### *Педијатриски пациенти*

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на лекот Ирсанара кај деца од 0 до 18 годишна возраст. Моментално достапните информации се опишани во Деловите 4.8, 5.1 и 5.2, но не е дадено препорачано дозирање.

#### **Начин на употреба**

За перорална употреба.

### **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој друг ексципиенс (видете дел 6.1).
- Бременост (видете дел 4.6).
- Истовремената употреба на Ирсанара со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренална инсуфициенција (степен на гломеруларна филтрација (GFR) <60 ml/мин/1,73 m<sup>2</sup>) (видете дел 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 јави кај пациенти кои имаат намалување на волуменот и/или намалено ниво на натриум, како резултат на терапија со диуретици, рестрикции на употреба на сол во исхраната, дијареа или повраќање. Таквите состојби треба да се нормализираат, пред да се даде ирбесартан.

#### **Реноваскуларна хипертензија**

Постои зголемен ризик од изразена хипотензија и бубрежна инсуфициенција кај пациенти со билатерална ренална артериска стеноза или унилатерална стеноза на артерија кај солитарен бубрег, кои се лекувани со лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS). Иако ова не е потврдено со лекот ирбесартан, слично дејство треба да се очекува со сите ангиотензин-II рецепторни антагонисти.

#### **Ренална инсуфициенција и трансплантација на бубрег**

При употреба на ирбесартан кај пациенти со оштетена ренална функција се препорачува повремено да се следи серумската концентрација на калиум и креатинин. Нема податоци во врска со употреба на ирбесартан кај пациенти на кои во блиското минато им е извршена трансплантација на бубрег.



## **Хипертезивни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и заболување на бубрезите**

Ефектите на ирбесартанот во случај на бубрежни и кардиоваскуларни пореметувања не биле униформни кај сите анализирани подгрупи во една студија кај пациенти со напреднато бубрежно заболување. Поточно, ефектите биле со помал интензитет кај жени и пациенти кои не се белци (видете дел 5.1).

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

Постои доказ дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, антагонисти на рецептори на ангиотензин II или алискирен го зголемуваат ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и намалена ренална функција (вклучително и акутна ренална инсуфициенција). Поради ова двојна блокада на RAAS преку комбинирана терапија на АКЕ инхибитори, антагонисти на рецептори на ангиотензин II или алискирен не се препорачува (видете дел 4.5 и 5.1). Доколку терапијата со двојната блокада е апсолутно неопходна, ова треба да се изведе само под надзор на специјалист, со чест мониторинг на реналната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибиторите и антагонистите на рецепторите на ангиотензин II не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетска нефропатија.

## **Хиперкалиемија**

Како и со останатите лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, хиперкалиемија може да се јави за време на лекувањето со ирбесартан, особено доколку постои нарушување на бубрежната функција, акутна протеинурија поради дијабетична ренална болест, и/или срцева инсуфициенција. Се препорачува внимателно следење на серумскиот калиум кај пациенти со повисок ризик (видете дел 4.5).

## **Литиум**

Комбинација на литиум и на ирбесартан не се препорачува (видете дел 4.5).

## **Стеноза на аорталната или митралната валвула, хипертрофична обструктивна кардиомиопатија:**

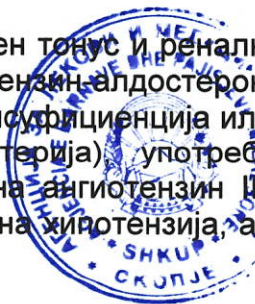
Како и кај другите вазодилататори, потребна е посебна претпазливост кај пациенти кои имаат стеноза на аортната или митралната валвула, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

## **Примарен алдостеронизам**

Пациенти со примарен алдостеронизам генерално не реагираат на антихипертезивни лекови кои делуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Поради тоа, не се препорачува употреба на ирбесартан кај овие болни.

## **Општи предупредувања**

Кај пациентите чиј васкуларен тонус и ренална функција воглавно зависат од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пр. пациенти со тешка конгестивна срцева инсуфициенција или ренална болест, вклучително и стеноза на реналната артерија), употребата на АКЕ инхибитори или антагонисти на рецептори на ангиотензин II (лекови кои делуваат врз овој систем) е асоцирана со акутна хипотензија, азотемија, олигурија или во ретки



случаи со акутна ренална инсуфициенција (видете дел 4.5). Како и при употреба на другите антихипертензивни лекови, кај пациентите со исхемична кардиопатија или исхемична кардиоваскуларна болест прекумерениот пад на крвниот притисок може да резултира со миокардијален инфаркт или инсулт.

#### **Употреба кај пациенти припадници на црната раса**

Како што е регистрирано за инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим, ирбесартан и другите антагонисти на ангиотензин се помалку ефикасни во намалувањето на крвниот притисок кај припадниците на црната раса во споредба со другите раси, веројатно поради повисоката преваленца на ниско ниво на ренин кај црната хипертензивна популација (видете дел 5.1).

#### **Бременост**

Ангиотензин II рецепторните антагонисти не треба да се употребуваат за време на бременост. Доколку продолжување на терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти не е неопходно, пациентите кои планираат бременост треба да употребуваат алтернативен антихипертензивен третман кој има воспоставен безбедносен профил за употреба при бременост. При дијагностицирање на бременост, третманот со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба да биде веднаш прекинат, и доколку е соодветно да се започне со алтернативна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).

#### **Лактоза**

Лекот Ирсанара содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, со целосна лактазна дефициенција или гликоза-галактоза малапсортивен синдром не треба да го употребуваат лекот.

#### **Педијатриски пациенти**

Ирбесартанот е испитуван кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години, но сегашните податоци не се доволни за да се потврди употреба кај деца, се додека не се обезбедат дополнителни податоци (види Дел 4.8, 5.1 и 5.2).

### **4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

#### **Диуретици и други антихипертензивни лекови**

Другите антихипертензивни лекови можат да го зголемат хипотензивниот ефект на ирбесартанот; меѓутоа, ирбесартан безбедно е администриран со други антихипертензивни лекови како што се: бета-блокатори, блокатори на калциумовите канали со долготрајно дејство и тиазидни диуретици. Претходниот третман со високи дози на диуретици може да доведе до намалување на волуменот на плазмата и до зголемување на ризикот од хипотензија при започнување на лекување со ирбесартан (видете дел 4.4).

#### **Лекови кои содржат алискирен или АКЕ инхибитори**

Податоците од клиничките студии покажале дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) при комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, антагонисти на рецептори на ангиотензин II или алискирен се поврзуваат со повисока фреквенција на несакани дејства како што се



хипотензија, хиперкалиемија и намалена ренална функција (вклучително и акутна ренална инсуфициенција) во споредба со поединечна употреба на RAAS-агенс (видете дел 4.3, 4.4 и 5.1).

#### **Диуретици кои го штедат калиумот/додатоци на калиум**

Врз основа на искуството за употребата на други лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин системот, истовремената употреба на диуретици кои го штедат калиумот, додатоци на калиум, субституенти на соли кои содржат калиум или други лекови кои можат да го зголемат нивото на серумскиот калиум (на пример хепарин) можат да доведат до зголемување на нивото на серумскиот калиум и поради тоа не се препорачува нивно истовремено земање (видете дел 4.4).

#### **Литиум**

Регистрирани се реверзибилни зголемувања на концентрациите на серумскиот литиум и токсичноста за време на истовремена терапија на литиум и инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим. Многу ретко е регистрирано слично дејство и при лекување со ирбесартанот. Поради тоа, оваа комбинација не се препорачува (видете дел 4.4). Ако комбинацијата се смета за неопходна, се препорачува внимателно следење на серумското ниво на литиумот.

#### **Нестероидни анти-инфламаторни лекови**

Кога ангиотензин II антагонисти се даваат истовремено со нестероидни анти-инфламаторни лекови (на пример со селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицина киселина (> 3 g/ на ден) и неселективни НСАИЛ), може да се намали антихипертензивното дејство.

Исто како и со АКЕ инхибиторите, истовремената употреба на НСАИЛ со ангиотензин II антагонистите може да предизвика зголемен ризик од нарушување на бубрежната функција, вклучувајќи и можна акутна бубрежна инсуфициенција и зголемување на серумскиот калиум, особено кај пациентите со претходно нарушена бубрежна функција. Оваа комбинација треба да се дава со претпазливост, посебно кај повозрасните пациенти. Пациентите треба да примаат соодветна количина на течности и треба внимателно да се следи бубрежната функција, во тек на терапијата, како и периодично по терапијата.

#### **Дополнителни информации за интеракциите со ирбесартан**

Во клиничките студии, фармакокинетиката на ирбесартанот не била под влијание на хидрохлоротиазид. Ирбесартанот главно се метаболизира преку CYP2C9 ензимскиот систем, а во помал опсег преку глукуронидација. Не се регистрирани сигнификантни фармакокинетски и фармакодинамски интеракции при истовремено давање на ирбесартан и варфарин, лек кој се метаболизира преку CYP2C9. Ефектите на CYP2C9 индукторите како што е рифампицинот врз фармакокинетиката на ирбесартанот не се доволно проучени. Фармакокинетиката на дигоксинот не се менува при истовремена терапија со ирбесартан.



## 4. 6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

### Бременост

Поради механизмот на дејство на ангиотензин II антагонистите, ризикот за фетусот на може да се исклучи. *In utero* експозицијата на АКЕ инхибитори (специфична класа на лекови кои делуваат на RAAS) во текот на вториот и третиот триместар предизвикала оштетувања во развојот и смрт на фетусот. Освен тоа, ретроспективните податоци покажуваат дека употребата на АКЕ инхибитори во првиот триместар од бременоста била пропратена со потенцијален ризик од дефекти при раѓање. Регистрирани се случаи на спонтан абортус, олигохидрамнион и ренална дисфункција кај новороденото кај бремени жени кои ненамерно го земале ангиотензин II антагонистот валсартан. Како и сите други лекови кои директно делуваат на RAAS, ирбесартан не треба да се користи во текот на бременоста (видете дел 4.3 Контраиндикации) или кај жени кои планираат да останат бремени. Здравствените работници при препишувањето на било кој лек кој делува на RAAS треба да ги информираат жените кои се во репродуктивен период за можниот ризик од употребата на овие лекови во текот на бременоста. Во колку дојде до бременост во текот на терапијата, ирбесартан треба да се прекине колку што е можно побрзо.

### Доење

Бидејќи не се достапни информации за употребата на Ирсанара за време на доење. Ирсанара не се препорачува за употреба и потребно е да се примени алтернативен третман со утврден безбедносен профил, особено кај новороденчиња или предвреме родени бебиња.

Не е познато дали ирбесартанот се излучува преку мајчиното млеко.

Достапните фармакодинамски/токсиколошки податоци кај стаорци, покажуваат дека ирбесартан или неговите метаболити се излучуваат преку млекото (видете дел 5.3).

### Фертилитет

Ирбесартан немал влијание врз фертилноста кај третирани стаорци и нивните новородени, кога се употребувал во дози кои вклучуваат први знаци на родителска токсичност (видете дел 5.3).

## 4. 7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Врз основа на фармакодинамиските особини на лекот мала е веројатноста Ирсанара да влијае врз способноста за возење или ракување со машини. Овој лек може да предизвика вртоглавица и замор, па пациентите треба да се предупредат да бидат внимателни при возење или управување со машини.

## 4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во плацебо-контролираните клинички студии кај хипертензивни пациенти, вкупната инциденца на несакани дејства не се разликувала помеѓу групите



лекувани со ирбесартан (56,2%) и кај оние лекувани со плацебо (56,5%). Прекинувањето на терапијата како резултат на било какви клинички или лабораториски несакани дејства била помала кај пациентите лекувани со ирбесартан (3,3%) во споредба со оние лекувани со плацебо (4,5%). Инциденцата на несакани дејства не била дозно-зависна (во препорачаниот дозажен ранг), полот, возраста, расата или времетраењето на терапијата.

Кај хипертензивни пациенти со дијабетес мелитус и микроалбминурија, а нормална бубрежна функција, кај 0,5% од болните е регистрирана појава на ортостатска вртоглавица и ортостатска хипотензија (помалку често), но сепак повеќе во однос на плацебо.

Следната табела ги прикажува несаканите дејства на лекот кои се забележани во плацебо контролираните клинички студии во кои 1965 хипертензивни пациенти примале ирбесартан. Поимите обележани со ѕвезда (\*) се однесуваат на несаканите дејства кои дополнително биле регистрирани кај > 2% од хипертензивните пациенти со дијабетес мелитус и хронична бубрежна инсуфициенција и акутна протеинурија, и повеќе во однос на плацебо групата.

Фреквенцијата на јавување на несаканите дејства наведена подолу е дефинирана согласно следната конвенција: многу чести:  $\geq 1/10$ ; чести:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; помалку чести:  $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ; ретки:  $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ; многу ретки:  $< 1/10,000$ ; непозната (не може да се процени од достапните информации).

Несаканите дејства додатно регистрирани во пост-маркетиншкиот период исто така се наведени. Овие несакани дејства се добиени од спонтаното пријавување.

Систем Орган класа	Фреквенција	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непозната честота	Тромбоцитопенија
Нарушувања на имуниот систем	Непозната честота	Реакции на преосетливост како ангиоедем, исип, уртикарија, анафилактична реакција, анафилактичен шок
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Непозната честота	Хиперкалиемија
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Замаеност, ортостатска замаеност*
	Непозната честота	Вертиго, главоболка
Нарушувања на увото и центарот за рамнотежа	Непозната честота	Тинитус
Нарушувања на срцето	Помалку чести	Тахикардија
Васкуларни нарушувања	Чести	Ортостатска хипотензија
	Помалку чести	Наплив на црвенило
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Кашлица

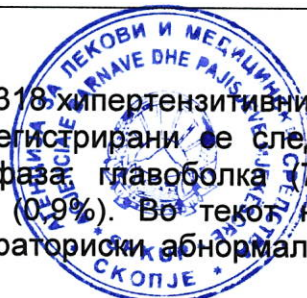




Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Чести	Мачнина/повраќање
	Помалку чести	Дијареа, диспепсија/печење во хранопроводникот
	Непозната честота	Дисгезија
Хепатобилијарни нарушувања	Помалку чести	Жолтица
	Непозната честота	Хепатитис, абнормална хепатална функција
Кожни и поткожно ткивни нарушувања	Непозната честота	Леукоцитокластичен васкулитис
Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво и коските	Чести	Мускулоскелетна болка*
	Непозната честота	Артралгија, миалгија (во некои случаи пропратена со зголемено плазматско ниво на креатин киназа), мускулни грчеви
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	Непозната честота	Нарушена бубрежна функција, вклучувајќи случаи на бубрежна инсуфициенција кај пациенти со ризик (видете дел 4.4).
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката	Помалку чести	Сексуална дисфункција
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Чести	Замор
	Помалку чести	Болка во градите
Испитувања	Многу чести	Хиперкалемија* се јавува почесто кај пациенти лекувани со ирбесартан отколку кај оние лекувани со плацебо. Кај хипертензивните пациенти со дијабетес мелитус и со микроалбуминурија, а нормална бубрежна функција, хиперкалемија ( $\geq 5,5$ mEq/L) се јавува кај 29,4% од пациентите во групата лекувани со ирбесартан од 300 mg и кај 22% од пациентите во групата лекувана со плацебо. Кај хипертензивните пациенти со дијабетес мелитус, хронична бубрежна инсуфициенција и акутна протеинурија, хиперкалемија ( $\geq 5,5$ mEq/L) се јавува кај 46,3% на пациентите во групата лекувана со ирбесартан и кај 26,3% на пациентите лекувани со плацебо.
	Чести	Често се забележува зголемување на креатинин киназа во плазмата (1,7%) кај пациенти лекувани со ирбесартан. Ниедно од тие зголемувања не се поврзува со клинички мускулоскелетни појави. Кај 1,7% од пациентите со изразено бубрежно нарушување кое е резултат на дијабетес мелитус, лекувани со ирбесартан, се забележува намалување на хемоглобинот*, кое не е клинички значајно.

### Педијатриски пациенти:

Во рандомизирана клиничка студија спроведена кај 318 хипертензивни деца и адолесценти на возраст од 6 до 16 години, регистрирани се следниве несакани дејства во 3-неделната двојно слепа фаза: главоболка (17,9%), хипотензија (2,2%), вртоглавица (1,9%), кашлица (0,9%). Во текот на 26 неделен период од ова испитување најчести лабораториски абнормалности



кои се јавиле се зголемување на креатининот (6,5%) и зголемени вредности на СК кај 2% од децата.

#### **Пријавување на несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

### **4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ**

#### *Симптоми*

Искусствата кај возрасни пациенти изложени на дози до 900 mg/на ден во период од 8 недели не покажуваат токсичност. Нејверојатните симптоми на предозирање се очекува да бидат хипотензија и тахикардија; може да се јави и брадикардија како резултат на предозирање.

#### *Третман на предозирање*

Нема попрецизни информации за лекување на предозирањето со лекот ирбесартан. Пациентите треба внимателно да се следат, и лекувањето треба да биде симптоматско и супортивно. Се препорачуваат мерки како, индукција на повраќање и/или гастрична лаважа. Активен јаглен може да биде од корист при лекување на предозирањето. Ирбесартанот не се отстранува со хемодијализа.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ**

### **5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА**

*Фармакотерапевтска група:* ангиотензин II антагонисти, чист.  
*АТС код:* C09CA04

#### **Механизам на дејство**

Ирбесартанот е потентен, перорално активен селективен антагонист на ангиотензин-II рецепторите (тип AT<sub>1</sub>). Се очекува да го блокира целокупното дејство на ангиотензин-II преку AT<sub>1</sub> рецепторите како медијатор, без разлика на потеклото или патот на синтезата на ангиотензинот-II. Селективниот антагонизам на ангиотензин-II (AT<sub>1</sub>) рецепторите резултира со зголемување на нивото на ренин во плазмата и на нивото на ангиотензинот-II, и намалувањето на концентрацијата на алдостеронот во плазмата. Ирбесартанот во препорачани дози нема значајно влијание на нивото на серумскиот калиум. Ирбесартанот не го инхибира АКЕ (кининаза-II), ензимот кој го генерира ангиотензин-II и го деградира брадикининот во неактивни метаболити. Не е потребна метаболна активација за дејствувањето на ирбесартанот.



## Клиничка ефикасност:

### Хипертензија

Ирбесартанот го намалува крвниот притисок со минимални промени на срцевиот пулс. Намалувањето на крвниот притисок е во зависност од дозата, за дози кои се даваат еднаш на ден со тенденција за стабилизација при дози поголеми од 300 mg. Земањето на дози од 150 до 300 mg еднаш на ден го намалуваат крвниот притисок во крвните садови во седечка или во лежечка позиција (т.е. 24 часа по земањето на дозата) во просек од 8-13/5-8 mm Hg (систолен/дијастолен) во споредба со плацебо.

Најголемо намалување на крвниот притисок се постигнува во период од 3 до 6 часа по земањето на лекот, а намалениот крвен притисок се одржува во период од најмалку 24 часа. По 24 часа намалувањето на крвниот притисок е 60-70% од соодветниот највисок дијастолен и систолен притисок при препорачани дози. Дозирањето еднаш на ден со 150 mg предизвикува крајна вредност во текот на 24 часа, слична на дозирање два пати на ден со истата вкупна доза.

Дејството на ирбесартанот врз намалувањето на крвниот притисок е видливо по 1 до 2 недели, а максимално дејство се јавува од 4 до 6 недели по започнување на терапијата. Антихипертензивното дејство се одржува за време на долготрајна терапија. По прекинувањето на терапијата, крвниот притисок постепено се враќа на почетното ниво. Појава на rebound хипертензија не е забележана.

Дејството на ирбесартанот при намалување на крвниот притисок се зголемува со додавање на тиазидни диуретици. Кај пациенти кај кои не се постигнува адекватна контрола со монотерапија со ирбесартан, додавање на ниска доза на хидрохлоротиазид (12,5 mg), покрај дозата на ирбесартан еднаш на ден, резултира со дополнително намалување на крвниот притисок, од најмалку 7-10/3-6 mm Hg (систолен/дијастолен), споредено со плацебо.

Дејството на ирбесартанот не зависи од возраста или полот на пациентот. Како и кај останатите лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин системот, кај црните хипертензивни пациенти се јавува послаба реакција на монотерапија со ирбесартан. Кога ирбесартанот се дава истовремено со ниска доза на хидрохлоротиазид (на пример 12,5 mg на ден), антихипертензивната реакција кај црните пациенти се изедначува со онаа кај белите пациенти.

Нема клинички значајно дејство на уричната киселина во серумот или секрецијата на уричната киселина преку урината.

### Педијатриска популација

Намалувањето на крвниот притисок со 0.5 mg/kg (ниски), 1.5 mg/kg (средни) и 4.5 mg/kg (високи) целно титрирани дози на ирбесартан е испитано кај 318 хипертензивни или ризични (дијабетес мелитус, фамилијарна историја на хипертензија) деца и адолесценти на возраст од 6 до 16 години во период од 3 недели. На крајот од трите недели средното намалување во однос на почетните вредности на систолниот крвен притисок во седечка состојба



(SeSBP) бил 11.7 mmHg (ниска доза), 9.3 mmHg (средна доза) и 13.2 mmHg (висока доза). Не се јавила значајна разлика меѓу овие дози. Следните средни промени на дијастолен крвен притисок во седечка положба (SeDBP) се: 3.8 mmHg (ниска доза), 3.2 mmHg (средна доза) и 5.6 mmHg (висока доза). Во последователните две недели кога пациентите биле повторно селектирани по случаен избор за лекување или со активен лек или со плацебо, кај пациентите лекувани со плацебо се јавиле покачувања од 2,4 до 2.0 mmHg на SeSBP и SeDBP во споредба со +0.1 и -0.3 mmHg кај пациентите лекувани со ирбесартан (види дел 4.2).

#### Хипертензија и дијабетес мелитус тип 2 со бубрежно заболување

“Ирбесартан Дијабетична Нефропатија Испитување” (ИДНИ) покажува дека ирбесартанот ја намалува прогресијата на бубрежното заболување кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и акутна протеинурија. ИДНИ е двојно слепо, контролирано испитување на морбидитет и морталитет при третман со ирбесартан, амлодипин и плацебо. Кај 1.715 хипертензивни пациенти со дијабетес мелитус тип 2, протеинурија  $\geq 900$  mg/на ден и серумско ниво на креатинин од 1.0 до 3.0 mg/dl, се испитувало дејството на ирбесартанот на подолг период (средна вредност од 2,6 години) врз прогресијата на бубрежното заболување и морталитетот од било која причина. Кај пациентите била титритана доза од 75 mg до вообичаена доза од 300 mg на ирбесартан, од 2,5 mg до 10 mg на амлодипин, или плацебо според степенот на подносливост. Пациентите од сите групи обично примале помеѓу 2 и 4 антихипертензивни лекови (на пример диуретици, бета-блокатори, алфа-блокатори) за да го достигнат претходно определеното ниво на крвен притисок од  $\leq 135/85$  mmHg или намалување на систолниот притисок од 10 mmHg ако основната вредност е  $> 160$  mmHg. Шеесет проценти (60%) од пациентите во групата лекувана со плацебо го достигнаа целниот крвен притисок, додека пак овој процент е 76% и 78% во групите на болни лекувани со ирбесартан и амлодипин право пропорционално. Ирбесартанот значително го намалува релативниот ризик во примарно комбинираната крајна цел на удвојување на вредноста на серумскиот креатинин, крајна фаза на бубрежно заболување (КФБЗ) или морталитет од било која причина. Приближно 33% од пациентите во групата лекувана со ирбесартан ја достигнале оваа композитна крајна цел споредено со 39% и 41% од групите лекувани со плацебо и амлодипин [20% намалување на релативниот ризик споредено со плацебо ( $p = 0.024$ ) и 23% намалување на релативниот ризик споредено со амлодипин ( $p = 0.006$ )]. При анализа на индивидуалните компоненти на примарната крајна цел, не се забележува дејство врз морталитет од сите причини, додека пак се забележува позитивен тренд во намалувањето на ESRD и значително намалување на удвојувањето на вредноста на серумскиот креатинин.

Испитувани се подгрупи според пол, раса, возраст, времетраење на дијабетес мелитусот, почетните нивоа на крвниот притисок, серумскиот креатинин и екскреција на албумин во однос на дејството на лекувањето. Кај групите составени од жени и црни пациенти кои претставуваа 32% и 26% од вкупната испитувана популација, не е забележана некоја предност во однос на бубрежна функција, иако не може со сигурност да се исклучи таа можност. Во однос на втората крајна цел на фатални и нефатални кардиоваскуларни појави, не се јавува разлика помеѓу трите групи во вкупната популација, иако се забележува зголемена инциденца на нефатален миокарден инфаркт кај

жени и намалена инциденца на нефатален миокарден инфаркт кај мажи лекувани со ирбесартан во однос на групата лекувана со плацебо. Зголемена инциденца на нефатален миокарден инфаркт и мозочен удар се јавува кај жени лекувани со ирбесартан во однос на групата лекувана со амлодипин, додека пак хоспитализацијата како резултат на срцева слабост се намалува кај вкупната популација. Сепак, нема соодветно објаснување за овие податоци добиени во подгрупата на жени.

Проучувањето на дејството на ирбесартанот врз микроалбуминуријата кај хипертензивни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 (IPMA2) покажува дека ирбесартан во доза од 300 mg ја одложува прогресијата на акутната протеинурија кај пациенти со микроалбуминурија. IPMA 2 е плацебо контролирана, двојно слепа студија спроведена на 590 пациенти со дијабетес мелитус тип 2, микроалбуминурија (30-300 mg/ден) и нормална бубрежна функција (серумски креатинин  $\leq 1.5$  mg/dl кај мажи и  $< 1.1$  mg/dl кај жени). Студијата ги анализираше долготрајното дејство (2 години) на ирбесартанот врз прогресијата на клиничката (акутна) протеинурија, (стапка на екскреција на уринарен албумин (UAER)  $> 300$  mg/ден, и зголемување на UAER од најмалку 30% од основната вредност). Почетното ниво на крвен притисок било  $\leq 135/85$  mmHg. Дополнителни антихипертензивни лекови (вклучително АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторски антагонисти и дихидропиридин калциум блокери) се додавани по потреба за да се постигне претходно поставеното ниво на крвен притисок. Кај сите лекувани групи се постигнати слични резултати, сепак помалку пациенти од групата лекувана со 300 mg ирбесартан (5,2%) отколку плацебо групата (14,9%) или групата лекувана со 150 mg ирбесартан (9,7%) го достигнаа крајното ниво на протеинурија, покажувајќи 70% намалување на релативниот ризик наспроти плацебо ( $p = 0.0004$ ). Не е забележано придружно подобрување на стапката на гломеруларна филтрација (GFR) за време на првите три месеци од лекувањето. Успорубањето на прогресијата на клиничка протеинурија е очигледно во првите три месеци и продолжува во период од 2 години. Регресија на нормоалбуминурија ( $< 30$  mg/ден) се јавува почесто во групата лекувана со 300 mg ирбесартан (34%) во споредба со групата лекувана со плацебо (21%).

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

Истовремено користење на АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор било испитувано во две големи рандомизирани и контролирани студии - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или пациенти со дијабетес мелитус тип 2 пропратен со оштетување на некој орган.

VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетска нефропатија.

Овие студии не покажале сигнификантна корист на реналниот и/или кардиоваскуларниот исход и морталитетот, додека пак во споредба со



монотерапија забележан е зголемен ризик за хиперкалиемија, акутно оштетување на бубрезите и/или хипотензија. Поради сличните фармакодинамски карактеристики овие резултати важат и кај другите АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори.

Според ова, комбинацијата на АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор не треба да се користи кај пациенти со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана да го тестира бенефитот од додавање на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, хронична бубрежна болест, кардиоваскуларна болест или и двете. Студијата била рано прекината поради ризикот од несакани ефекти. Кардиоваскуларна смрт и удар биле пофреквентни кај групата која примала алискирен во споредба со групата која примала плацебо. Исто така сериозни несакани ефекти (хиперкалиемија, хипотензија, ренална дисфункција) биле пофреквентни кај групата која примала алискирен во споредба со групата која примала плацебо.

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

### Апсорбција и дистрибуција

По орално земање, ирбесартанот добро се апсорбира: студиите за апсолутна биорасположливост покажуваат вредности од околу 60-80%. Истовременото земање на храна не влијае значително на биорасположливоста на ирбесартанот.

### Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини е околу 96%, врзувањето со клеточните крвни елементи е незначително. Волуменот на дистрибуција е од 53 до 93 литри.

### Биотрансформација

По перорално или интравенско давање на <sup>14</sup>C ирбесартан, 80-85% на ирбесартан останува непроменет. Ирбесартан се метаболизира во хепарот преку коњугација до глукуронид и оксидација. Главен циркулирачки метаболит е ирбесартан глукуронид (околу 6%). Во *in vitro* студиите е докажано дека ирбесартан се оксидира примарно преку ензимот CYP2C9 (цитохром P450); изоензимот CYP3A4 има незначителен ефект.

### Линеарност/не-линеарност

Ирбесартанот покажува линеарна и дозно-зависна фармакокинетика во опсег на дози од 10 до 600 mg. Се забележува помало пропорционално зголемување по перорална апсорбција при дози поголеми од 600 mg (двојно од препорачаната дневна доза); механизмот на оваа појава не е познат. Највисоки концентрации во плазмата се добиваат од 1,5 до 2 часа по перорално земање. Вкупниот телесен и бубрежен клиренс е 157-176 и 3-3,5 ml/min, соодветно. Полу-животот на елиминација на ирбесартанот е од 11 до 15 часа. Концентрации во состојба на динамичка рамнотежа во плазмата се постигнуваат во тек на 3 дена по започнување на терапијата со доза еднаш на ден. Ограничена акумулација на ирбесартан (~20%) се забележува во плазмата по повторена апликација еднаш на ден. Во една студија, малку повисоки концентрации на ирбесартан во плазмата се забележани кај женски

пациенти со хипертензија. Сепак, нема разлика во полу-животот и акумулацијата на ирбесартанот. Не е потребно прилагодување на дозите кај женски пациенти. Вредностите на AUC и на C<sub>max</sub> се малку повисоки кај повозрасни пациенти (> 65 годишна возраст) во однос на помладите пациенти (18-40 годишна возраст). Сепак, крајниот полуживот значително не се менува. Не е потребно прилагодување на дозите кај повозрасните пациенти.

Ирбесартанот и неговите метаболити се елиминираат преку билијарните и преку бубрежните процеси на елиминација. Независно дали по перорално или интравенско давање на <sup>14</sup>C ирбесартан, околу 20% од радиоактивниот ирбесартан се излучува во урина, а остатокот во фецес. Помалку од 2% од дозата се екскретира во урина како непроменет ирбесартан.

### Специјални популации

#### *Педијатриски пациенти*

Фармакокинетиката на ирбесартанот е проучена кај 23 деца со хипертензија по давање на единечна или повеќекратна доза на ирбесартан (2 mg/kg) до највисока дневна доза од 150 mg во период од четири недели. Од 23 деца, фармакокинетиката на 21 дете била споредувана со фармакокинетиката кај возрасни (12 деца постари од 12 години, девет деца на возраст од 6 до 12 години). Резултатите покажуваат дека C<sub>max</sub>, AUC и вредностите на клиренсот се споредливи со оние добиени кај возрасни кои примаат 150 mg ирбесартан на ден. Ограничената акумулација на ирбесартанот во плазмата (18%) се забележува по повторување на дозата еднаш на ден.

#### *Нарушување на бубрежната функција*

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција или кај пациенти на хемодијализа, параметрите на фармакокинетиката на ирбесартанот не се значително променети. Ирбесартанот не се елиминира преку хемодијализа.

#### *Нарушување на функцијата на црниот дроб*

Кај пациенти со блага до умерена цироза, параметрите на фармакокинетиката на ирбесартанот не се значително променети.

Не се спроведени студии кај пациенти со изразено нарушување на функцијата на црниот дроб.

### **5. 3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА**

Не постојат докази за абнормална системска токсичност или токсичност на целниот орган при употреба на клинички ефикасни дози од лекот. Во претклиничките студии за безбедност, употребата на високи дози на ирбесартан ( $\geq 250$  mg/kg/ден кај стаорци и  $\geq 100$  mg/kg/ден кај макаки мајмуни) довела до редукција на параметрите на еритроцитите (број на еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При апликација на многу високи дози ( $\geq 500$  mg/kg/ден) кај стаорци и макаки мајмуни се појавиле дегенеративни промени на бубрезите (како што се интерстицијален нефритис, дистензија на тубулите, базофилни тубули, зголемени концентрации на уреата и креатининот во плазмата) како последица на хипотензивните ефекти на лекот и последователното намалување на реналната перфузија. При употреба кај стаорци во доза  $\geq 90$  mg/kg/ден и кај макаки мајмуни во доза од  $\geq 10$  mg/kg/ден ирбесартан довел до хиперплазија/хипертрофија на јукстагломеруларните

клетки. Сите овие промени се сметаат за последица на фармаколошкото дејство на ирбесартан. При апликација на терапевски дози на ирбесартан кај луѓе, овие промени (хиперплазијата/хипертрофијата на реналните југстагломеруларни клетки) најверојатно немаат никаква значајност.

Нема докази за мутагеност, кластогеност или карценогеност на ирбесартан.

Фертилитетот и репродуктивната способност не биле засегнати во студиите кај машки и женски стаорци при прерорални доза на ирбесартан кои предизвикуваат токсичност (од 50 до 650 mg/kg/ден), вклучувајќи и морталитет со највисоките дози. Не биле забележани значајни ефекти врз бројот на corpora lutea, имплантите или живите фетуси. Ирбесартан не влијаел врз преживувањето, развојот или репродукцијата на потомството. Студиите кај животни укажуваат дека радиообележаниот ирбесартан е детектиран кај фетуси на зајци и стаорци. Ирбесартан се излучува во млекото на стаорци кои дојат.

Резултатите од студиите изведени кај животни со примена на ирбесартан покажале појава на транзиторни токсични ефекти кај фетусите од стаорците (зголемена кавитација на реналната карлица, хидроуретра или субкутан едем); овие ефекти се повлекле по раѓањето. Кај зајаци, при употреба на дози кои доведуваат до значајна токсичност кај мајката, вклучително и морталитет забележан е абортус или рана ресорпција. Кај стаорци или зајци не се забележани тератогени ефекти.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

### 6.1. Листа на ексципиенси

#### *Јадро на таблетата*

- Микрокристална целулоза
- Лактоза монохидрат
- Кроскармелоза натриум
- Колоидна безводна силика
- Хипромелоза
- Силикатна микрокристална целулоза
- Магнезиум стеарат

#### *Филм-обвивка*

- Хипромелоза
- Хидроксипропилцелулоза
- Макрогол
- Лактоза монохидрат
- Титаниум диоксид
- Талк



### 6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ



Не е применливо.

### **6. 3. РОК НА УПОТРЕБА**

3 години

### **6. 4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Да се чува на температура до 30<sup>0</sup>С.

**Лекот се чува на места недостапни за деца**

### **6. 5. ПАКУВАЊЕ**

Кутија со 28 филм-обложени таблети од 75 mg, 150 mg и 300 mg во блистер пакување.

## **7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

ЛЕК Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

## **8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ:**

Ирсанара 75 mg филм-обложени таблети:  
Ирсанара 150 mg филм-обложени таблети:  
Ирсанара 300 mg филм-обложени таблети:

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ:**

09.05.2014

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:**

Јануари 2019 година

