Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/70/irprestan-150-mg-28-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09CA04

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İRPRESTAN 150 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 150 mg irbesartan içermektedir.

Yardımcı maddeler :
Kroskarmelloz sodyum .... 12,5 mg
Mannitol ..... 42,74 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Beyaz, bikonveks, oval, bir yüzeyinde 'I' baskısı, diğer yüzeyinde 150 baskısı bulunan film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İRPRESTAN esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Hipertansiyonlu ve Tip 2 diabetes mellituslu hastalardaki böbrek hastalığının tedavisinde antihipertansif tedavinin bir parçası olarak kullanılır (Bkz. bölüm 5.1.).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi
İRPRESTAN 'nın tavsiye edilen başlangıc ve idame dozu günde bir defa aç veya tok alınabilen 150 mg'dır. Günde tek doz 150 mg ile elde edilen 24 saatlik kan basıncı kontrolü, 75 mg'lık dozdan daha iyidir. Bununla birlikte, özellikle hemodiyaliz hastaları ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye 75 mg'lık doz ile başlanması düşünülmelidir.

Günde tek doz 150 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalarda, doz 300 mg'a yükseltilebilir ya da başka bir antihipertansif ajan eklenebilir. Özellikle, hidroklorotiyazid gibi bir diüretik ilavesinin İRPRESTAN ile aditif etkisi gösterilmiştir (Bkz. bölüm 4.5).

Hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda tedavi 150 mg, günde tek doz irbesartan ile başlatılmalı ve renal hastalığın tedavisinde tercih edilen idame dozu olan günde tek doz 300 mg'a titre edilmelidir.

Hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda İRPRESTAN'nın böbrek üzerine olan olumlu etkisinin gösterilmesi irbesartanın hedeflenen kan basıncına ulaşmak için ihtiyaç duyulan diğer antihipertansif ajanlara ek olarak kullanıldığı klinik çalışmalara dayanmaktadır. (Bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:
İRPRESTAN tabletler oral kullanım içindir. Yemekler ile veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyaliz hastalarında tedaviye daha düşük bir dozla başlanması (75 mg) düşünülmelidir.

Karaciğer yetmezliği: Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalarda klinik deneyim yoktur.

Pediyatrik popülasyon: Güvenliliği ve etkinliği ile ilgili yeterince veri bulunmadığı için irbesartanın çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon: 75 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye 75 mg'lık doz ile başlanması düşünülmesine rağmen yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Diğer:
Intravasküler volüm eksikliği: İRPRESTAN tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İRPRESTAN'nın bileşimindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda (Bkz. Bölüm 6.1)
- Gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravasküler volüm eksikliği:
Diyette tuz kısıtlaması, diyare veya kusma gibi yoğun diüretik tedavi sonucu sıvı ve/veya sodyum kaybı olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi durumlar tedavisine başlamadan önce düzeltilmelidir.

Renovasküler hipertansiyon:
Bilateral böbrek arterlerinde daralma olan ya da çalışan tek böbrek arterinde daralma bulunan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların kullanılması, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskini artırır. İrbesartan kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, anjiyotensin II reseptör antogonistleri ile de benzer etki beklenmektedir.

Böbrek yetersizliği ve böbrek transplantasyonu:
İRPRESTAN'nın böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılması durumunda, serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. İrbesartanın yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Tip 2 diyabeti ve böbrek hastalığı olan hipertansif hastalar:
İrbesartanın böbrek ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda yapılmış bir analize göre tüm alt gruplarda aynı değildir. Özellikle bu etkiler kadınlarda ve beyaz ırktan olmayanlarda daha zayıftır (Bkz. Bölüm 5.1).

Hiperkalemi:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi İRPRESTAN ile tedavi sırasında özellikle böbrek yetersizliği, diyabetik böbrek hastalığına bağlı aşikar proteinüri ve/veya kalp yetmezliği durumunda hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumunun yakın takibi önerilmektedir. (Bkz Bölüm 4. 5)

Lityum:
İRPRESTAN ile lityumun kombine kullanımı tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.5)

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
Diğer vazodilator ilaçlarda olduğu gibi, İRPRESTAN kullanırken de aort veya mitral kapak daralması ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel bir dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm:
Primer aldosteronizmi olan hastalarda, renin-anjiyotensin sistemini baskılayarak etki gösteren antihipertansif ilaçlara genel olarak cevap alınmaz. Bu nedenle, bu tip hastalarda İRPRESTAN kullanımı önerilmemektedir.

Genel:
Damar tonüsü ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetersizliği ya da renal arter stenozu dahil böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri veya Anjiyotensin II Reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılabilir. Herhangi bir antihipertansif ajanda olduğu gibi, iskemik kardiyopati ya da iskemik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kan basıncının aşırı derecede düşmesi miyokard enfarktüsü ya da inme ile sonuçlanabilir.
Hipertansif siyah ırk popülasyonundaki düşük renin düzeylerinin daha sık görülmesinden dolayı Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörlerinde de gözlendiği gibi irbesartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri, kan basıncını düşürmede siyah ırkta siyah olmayanlara göre daha az etkilidir. (Bkz bölüm 5.1)

Gebelik
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA) gebelikte kontrendikedir. AIIRA tedavisinin devamı gerekli ise, planlanan gebeliklerde önceden, gebelikte kullanım için güvenlik profil kanıtlanmış, uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir. Gebelik tanısı konulur ise, AIIRA ile tedavi hemen durdurulmalı ve uygunsa, alternatif tedaviye başlanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6)

Sodyum:
İRPRESTAN, her dozunda 12,5 mg kroskarmelloz sodyum içermektedir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda göz önünde tutulmalıdır.

Mannitol:
İRPRESTAN, her dozunda 42,74 mg mannitol içermektedir. Mannitol'ün 10 gr üzerindeki dozlarının hafif laksatif etkisi olduğu bilinmektedir.

Pediatrik hastalar:
İrbesartan yaşları 6 ile 16 arasında değişen çocuklarda araştırılmıştır, ancak eldeki mevcut veriler irbesartanın çocuklarda kullanılmasının önerilmesi için henüz yeterli değildir. (Bkz. Bölüm 4.8; 5.1 ve 5.2.)

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diüretikler ve diğer antihipertansif ajanlar:
Diğer antihipertansif ajanlar, irbesartanın hipotansif etkisini artırabilir. Bununla birlikte İRPRESTAN, tiyazid diüretikleri, uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler gibi diğer antihipertansif ajanlarla birlikte güvenle kullanılmaktadır. Daha önce yüksek dozda diüretiklerle yapılan tedavi volüm azalmasına yol açabilir. Bu durumda İRPRESTAN ile tedaviye başlandığında hipotansiyon riski gelişebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Potasyum takviyesi ve potasyum tutucu diüretikler:
Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçların kullanımına dayanan deneyimler, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar, potasyum içeren yapay tuz preparatları ya da serum potasyum seviyesini artıran diğer ilaçlarla (örneğin heparin) birlikte kullanımının serum potasyumunda artışa yol açabileceğini göstermiştir ve bundan dolayı tavsiye edilmez (bkz Bölüm 4.4).

Lityum:
Lityumla birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması durumunda, serum lityum konsantrasyonunun geri dönüşümlü bir biçimde arttığı ve toksisite geliştiği bildirilmiştir. Benzer etkiler irbesartan ile bu zamana kadar nadiren bildirilmiştir. Bu yüzden bu kombinasyon tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon yarar sağlayacaksa serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar:
Anjiyotensin II antagonistleri, nonsteroid antienflamatuar ilaçlarla (selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (>3 g/gün)ve selektif olmayan NSAİİ gibi) aynı anda kullanıldıklarında, antihipertansif etkileri azalabilir.

Anjiyotensin II antagonistleri ile NSAİ ilaçların birlikte kullanılması, ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleriyle de olduğu gibi, olası bir akut böbrek yetmezliği ve özellikle daha önce renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda, serum potasyumunun yükselmesi de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riskinin artmasına neden olabilir. Kombinasyon, özellikle yaşlı hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su içmeli ve kombine kullanıma başlanmasını takiben ve daha sonra da periyodik olarak, böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

İrbesartan etkileşimleri için ilave bilgi:
Klinik çalışmalarda, irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidden etkilenmemiştir. İrbesartan, esas olarak CYP2C9 tarafından, daha az olarak da glukuronidasyonla metabolize olur. İrbesartan CYP2C9 tarafından metabolize edilen bir ilaç olan varfarin ile birlikte kullanıldığında, anlamlı bir farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşme gözlenmemiştir.

Rifampisin gibi CYP2C9 indüktörlerinin irbesartanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. İrbesartanın digoksin ile birlikte kullanımı, digoksinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İrbesartanın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar İRPRESTAN'ı kullanırken etkin bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi
İRPRESTAN gebelikte kontrendikedir. Planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.
Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiyotensin sistemine direk etki eden maddeler fötal ve neonatal böbrek yetersizliğine, fötal kafatası hipoplazisine ve hatta fötal ölümlere sebep olabilir.
Uzun dönemli tedavi sırasında gebelik tanısı konulur ise İrbesartan en kısa sürede kesilmeli, kafatası ve böbrek fonksiyonları ekografi ile kontrol edilmelidir.

Laktasyon dönemi
İRPRESTAN laktasyon döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). İrbesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İrbesartan emziren sıçanlarda süte geçer.

Üreme yeteneği /Fertilite
İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetuslarında doğumdan sonra kaybolan geçici toksik etkiler (böbreğin pelvis kavitasyonunda artış, hidroüreter ya da cilt altı ödemi) gözlenmiştir. Tavşanlarda, ölüm dahil, önemli maternal toksik etkilere sebep olan dozlarda düşük ya da erken resorpsiyon bildirilmiştir. Sıçan veya tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeterliliği üzerine etkilerine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında irbesartanın bu yeteneği olası değildir. Taşıt ya da makine kullanımı söz konusu olduğunda bazen görülebilen baş dönmesi ya da yorgunluk durumları göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers etkilerin sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Hipertansiyon: Hipertansiyonlu hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, toplam advers olay insidansı açısından, irbesartan ve plasebo grupları arasında fark gözlenmemiştir (sırasıyla % 56.2 ve % 56.5). Klinik ya da laboratuvarda ortaya çıkan advers olaya bağlı ilacın bırakılma sıklığı, irbesartanla tedavi edilen hasta grubunda (%3.3), plasebo ile tedavi edilen hasta

grubundan (%4.5) azdır. Advers olay insidansı doza (önerilen doz aralığında), cinsiyete, yaşa, ırka ya da tedavi süresine bağlı değildir.

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:
Hipertansiyonu, tip 2 diyabeti, mikroalbüminürisi ve normal renal fonksiyonu olan hastalarda, hipertansiyon başlığı altında bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, ortostatik baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon, hastaların % 0.5'inde (seyrek olarak) ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiştir.

1965 hastanın irbesartan ile tedavi edildiği plasebo-kontrollü çalışmalarda, aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler hastalıklar:
Yaygın olmayan: Yüzde kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Bulantı/kusma
Yaygın olmayan: İshal, dispepsi/mide yanması

Üreme sistemi ve meme ile ilgili bozukluklar:
Yaygın olmayan: Cinsel disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Yorgunluk
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Laboratuvar bulguları:
Yaygın: İrbesartan ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla plazmadaki kreatin kinaz değerlerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir (% 1.7). Bu artışların hiçbiri, klinik olarak tanı konulabilen kas iskelet sistemi olayları ile bağlantılı bulunmamıştır.

Kronik böbrek yetmezliği ve aşikar proteinürisi olan diyabetik hipertansif hastalarda, hastaların % 2'sinden fazlasında ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bildirilen advers reaksiyonlar şunlardır:

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Ortostatik baş dönmesi

Vasküler hastalıklar:
Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Yaygın: Kas-iskelet ağrısı

Laboratuvar bulguları:
Hiperkalemi, irbesartanla tedavi edilen hastalarda, plasebo grubuna kıyasla daha sık ortaya çıkmıştır. Mikroalbüminürisi ve normal böbrek fonksiyonu olan diyabetik, hipertansiyonlu hastalarda, hiperkalemi (≥ 5.5 mEq/l), 300 mg İrbesartan grubunda % 29.4 ve plasebo grubunda % 22 oranında görülmüştür. Kronik böbrek yetmezliği ve aşikar proteinürisi olan diyabetik, hipertansiyonlu hastalarda, hiperkalemi (≥ 5.5 mEq/l) irbesartan grubundaki hastaların % 46.3'ünde (çok şık) ve plasebo grubundaki hastaların % 26.3'ünde görülmüştür. İrbesartanla tedavi edilen ve ilerlemiş diyabetik böbrek hastalığı bulunan hipertansiyonlu hastaların %1.7'sinde (sık), hemoglobin düzeyinde klinik açıdan anlamlı olmayan bir düşme gözlenmiştir.

Bunlara ek olarak, irbesartanın piyasaya çıkmasından bugüne kadar, aşağıdaki advers reaksiyonlar da bildirilmiştir; bu advers reaksiyonlar spontan raporlardan elde edilmiş olup görülme sıklıkları belirlenememiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, kızartı, ürtiker, anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren bildirilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Hiperkalemi

Sinir sistemi hastalıkları:
Baş ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları:
Tinnitus

Gastrointestinal hastalıkları:
Tat değişikliği

Hepato-biliyer hastalıklar:
Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları:
Artralji, miyalji, (bazı vakalarda artmış plazma kinaz seviyeleri ile birlikte), kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere risk altındaki hastalarda görülen böbrek fonksiyon bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Lökositoklastik vaskülit
Anjiyotensin II reseptör blokörleri alan hastalarda nadir vakalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediatrik popülasyon:

Yaşları 6 ile 16 arasında değişen, 318 hipertansiyonlu çocuk ve adolesanda yapılan randomize bir çalışmada, araştırmanın 3 hafta süreli çift-kör fazında aşağıdaki advers etkiler meydana gelmiştir: Baş ağrısı (% 7.9), baş dönmesi (% 1.9), öksürük (% 0.9)

Bu araştırmanın 26 haftalık açık-etiketli döneminde en yaygın gözlenen laboratuar anormallikleri, ilacı kullanan çocukların % 2 sinde ortaya çıkan yüksek CK düzeyleri ve kreatinin yükselmeleri (% 6.5) olmuştur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

8 hafta boyunca günlük 900 mg'a kadar olan dozlarda irbesartan alan yetişkinlerde toksisite görülmemiştir. Doz aşımının en sık rastlanan belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca doz aşımına bağlı bradikardi de görülebilir. İrbesartan ile doz aşımının tedavisine yönelik özel bir bilgi yoktur. Hasta yakından izlenerek, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Hastanın kusturulması ve/veya mide lavajı önerilir. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik ozellikleri

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin-II antagonistleri
ATC kodu: C09CA04
İrbesartan anjiyotensin-II reseptörlerinin AT1 alt tipinin güçlü, oral olarak aktif ve selektif antagonistidir.

Etki mekanizması:
İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT1 reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiyotensin-II (AT1) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiyotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez. İrbesartan, anjiyotensin-II'yi oluşturan ve bradikinini inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan aktivitesi için metabolik yoldan aktivasyona gerek yoktur.

Klinik etkinlik:
Hipertansiyon:
İrbesartan, kalp atım hızını minimum düzeyde etkileyerek kan basıncını düşürür. Kan basıncındaki düşme, günde tek dozluk uygulamalar için 300 mg'ın üzerindeki dozlarda plato yapmaya eğilim ile birlikte doza bağlıdır. Günlük tek doz 150 mg ve 300 mg'lık uygulamalar ile elde edilen oturur ya da yatar pozisyondaki kan basıncı değerlerindeki düşme (uygulamadan 24 saat sonra) ortalama 8-13/5-8 mmHg (sistolik/diyastolik) olup, bu değerler plasebo ile elde edilenden daha yüksektir. Kan basıncındaki maksimum düşüşe, uygulamayı takiben 3-6 saat içinde ulaşılır ve en az 24 saat boyunca kan basıncı düşürücü etki korunur. 24 saatteki kan basıncı düşüşü, önerilen dozlarda alınan diyastolik ve sistolik cevapların doruk değerlerinin % 60-70'dir. Tek doz 150 mg ile 24 saatte elde edilen ortalama ve kan basıncı değerleri, aynı toplam dozun günde 2 defada uygulanması ile elde edilen değerlerle eşdeğerdir.

İrbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi, tedavinin başlangıcından sonra 1-2 hafta içinde belirgin hale gelir ve 4-6 hafta içinde maksimum etkisine ulaşır. Antihipertansif etki uzun süreli

tedavi boyunca devam eder. İrbesartan tedavisi kesildikten sonra, kan basıncı yavaş yavaş başlangıçtaki değerine döner. Rebound hipertansiyon görülmemiştir.

İrbesartanın tiyazid tipi bir diüretikle birlikte kullanımı sonucu kan basıncını düşürücü etkisi artar. Tek başına irbesartan ile yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda, günde tek doz irbesartan tedavisine düşük doz hidroklorotiyazid (12.5 mg) ilavesi ile kan basıncı değerlerinde 7-10/3-6 mmHg (sistolik/diyastolik) ek düşme sağlanır.

İrbesartanın etkinliği yaş veya cinsiyetten etkilenmez. Diğer renin-anjiyotensin sistemini etkileyen ilaçlarda olduğu gibi, siyah ırkta hipertansif hastalar irbesartan monoterapisine daha az cevap verirler. İrbesartanın düşük doz hidroklorotiyazid (örneğin günde 12.5 mg) ile birlikte uygulanması siyah ırka ait hastalardaki antihipertansif cevabı beyaz ırk hastalarınkine yaklaştırır. Serum ürik asit veya üriner ürik asit sekresyonlarına klinik olarak önemli etkisi yoktur.

Yaşları 6 ile 16 arasında değişen, risk altındaki 318 (diyabetli, ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunan) hipertansiyonlu çocuk ve adolesanda, irbesartanın düşük (0.5 mg/kg), orta (1,5 mg/kg) ve yüksek (4,5 mg/kg) hedef titrasyon dozlarıyla kan basıncındaki düşüş, üç haftalık bir dönem boyunca incelenmiştir. Üç haftanın sonunda primer etkililik değişkeninde başlangıca nazaran görülen ortalama düşüş, oturur konumdaki sistolik kan basıncı için düşük doz ile, 11.7 mmHg; orta doz ile 9.3 mmHg ve yüksek doz ile 13.2 mmHg seviyesinde bulunmuştur. Bu dozlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Oturur konumdaki diyastolik kan basıncı için ayarlanmış ortalama değişiklik sırasıyla düşük doz ile, 3.8 mmHg; orta doz ile 3.2 mmHg ve yüksek doz ile 5.6 mmHg seviyesinde bulunmuştur. Bunu takiben hastaların aktif ilaç veya plasebo alacakları şekilde yeniden randomize edildikleri iki haftalık ilave bir dönem boyunca plasebo alan hastalarda oturur durumdaki sistolik kan basıncında 2.4, diyastolik kan basıncında 2.0 mmHg düzeyinde bir artış görülmüştür. İrbesartan alan hastalarda ise bütün dozlarda oturur durumdaki sistolik kan basıncında +0.1 ve diyastolik kan basıncında – 0.3 mmHg düzeyinde bir değişiklik tespit edilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli)

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:
"İrbesartan Diyabetik Nefropati Çalışması" (IDNT) irbesartanın kronik böbrek yetmezliği ve aşikar proteinürisi olan hastalardaki böbrek hastalığının ilerlemesini azalttığını göstermektedir. Irbesartan diyabetik nefropati çalısması (IDNT) irbesartan, amplodipin ve plasebo arasında karşılaştırmalı olarak yapılmış çift kör, kontrollü, morbidite ve mortalite çalışmasıdır. Proteinüri ≥ 900 mg/gün ve serum kreatinin aralığı 1.0-3.0 mg/dl olan 1715 tip 2 diyabetik hipertansif hastada İrbesartanın böbrek hastalığının ilerleyisi ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine uzun dönemdeki etkileri (ortalama 2.6 yıl) incelenmiştir. İrbesartan 75 mg'dan idame dozu olan 300 mg'a kadar, amlodipin 2.5 mg'dan 10 mg'a kadar titre edilmiştir ve plasebo tolere edildiği gibi kullanılmıştır. Başlangıç sistolik kan basıncı 160 mmHg'nin üstünde olduğunda, önceden tanımlanan hedef kan basıncı olan ≤ 135/85 mmHg veya sistolik basınçta 10 mmHg'lık azalmaya ulaşabilmek için tüm tedavi gruplarındaki hastalar tipik olarak 2–4 arasında değişen antihipertansif ajan (diüretikler, beta blokerler, alfa blokerler gibi) kullanmıştır. Plasebo grubundaki hastaların % 60'ı bu hedef kan basıncına ulaşırken irbesartan ve amplodipin grubundaki hastaların sırasıyla % 76 ve % 78 'i bu hedef kan basıncına ulaşmıştır. İrbesartan, serum kreatininin iki katına çıkması, son dönem böbrek hastalığı veya tüm nedenlere bağlı mortaliteden oluşan birincil birleşik sonlanım noktasının relatif riskini anlamlı olarak azaltmıştır. İrbesartan grubundaki hastaların yaklaşık % 33'ü birincil renal birleşik sonlanım noktasına ulaşmıştır. Plasebo grubunda bu oran % 39, amlopidin grubunda % 41'dir (plaseboya (p=0.024) karşı % 20 relatif risk azalması ve amlodipine (p=0.006) karşı % 23 relatif risk azalması). Birincil sonlanım noktasının birleşenleri tek tek değerlendirildiğinde tüm nedenlere bağlı mortalitede etki

görülmezken, son dönem böbrek hastalığının azalmasında olumlu bir eğilim ve serum kreatininin iki katına çıkmasında anlamlı azalma gözlenmiştir.

Cinsiyet, ırk, yaş, diyabet süresi, başlangıç kan basıncı, serum kreatinini ve albumin atılımı oranı alt gruplar arasında tedavi etkisi açısından değerlendirilmiştir. Tüm tedavi grubunun sırasıyla % 32 ve % 26'sını oluşturan kadın ve siyah ırkdan olanların oluşturduğu alt gruplarda güven aralığının dışında kalmasa da böbrek yararlanımı açık olmamıştır. Plasebo grubuna karşı İrbesartan grubundaki kadınlarda ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü sıklığında artış ve erkeklerde ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü sıklığında azalma gözlenmiş olsa da ölümcül olan ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların oluşturduğu ikincil sonlanım noktasında tüm popülasyonu oluşturan üç grup arasında fark yoktur. Amlodipin tedavi grubu ile karşılaştırıldığında irbesartan tedavi grubunda kadınlarda ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme sıklığı artmıştır. Tum popülasyonda kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatma ise azaltılmıştır. Kadınlardaki bu bulgular tam olarak açıklanmamıştır.

Irbesartan'ın "Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hipertansif Hastalarda Mikroalbüminüri Üzerine Etkisi" Çalışması (IRMA 2), 300 mg dozunda irbesartanın, mikroalbüminürili hastalarda aşikar proteinüriye ilerleyisi geciktirdiğini göstermiştir. IRMA 2, tip 2 diyabetli, mikroalbüminürili (30-300 mg/gün) ve normal böbrek fonksiyonu olan (serum kreatinini $\leq$ 1.5 mg/dl erkeklerde ve < 1.1 mg/dl kadınlarda) 590 hastanın alındığı plasebo kontrollü, çift kor bir morbidite çalışmasıdır. Çalışmada İrbesartanın klinik (aşikar) proteinüriye ilerleyişteki uzun dönemli (2 yıl) etkileri araştırılmıştır (üriner albumin atılım hızı (UAER) > 300 mg/gün ve UAER başlangıç değerlerinden en az % 30 artış). Önceden belirlenen hedef kan basıncı $\leq$ 135/85 mmHg'dır. Hedef kan basıncına ulaşabilmek için başka hipertansif ajanlar da (ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri haricinde) eklenmiştir. Tüm tedavi gruplarında benzer kan basıncı değerlerine ulaşılırken, aşikar proteinüri olan sonlanım noktasına plasebo (% 14.9) veya 150 mg irbesartan grubuna (% 9.7) kıyasla 300 mg irbesartan grubunda daha az hasta (% 5.2) ulaşmıştır. Plasebo (p=0.0004) grubuyla karşılaştırılınca yüksek dozda relatif risk azalması % 70'dir. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) eşlik eden bir iyileşme tedavinin ilk üç ayında gözlenmemiştir. Klinik proteinüriye ilerleyişteki yavaşlama en erken 3 ayda belirginleşmiş ve 2 yıllık süre boyunca devam etmiştir. İrbesartan 300 mg grubunda (% 34) normoalbuminüriye gerileme (<30 mg/gün) plasebo grubundan (% 21) daha sık olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: İrbesartan, oral yoldan uygulamayı takiben iyi absorbe edilir; ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 60-80'dir. İrbesartanın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez.

Dağılım: Plazma proteinlerine yaklaşık % 96 oranında bağlanır, kanda bağlanma oranı ise dikkate alınmayacak kadar düşüktür. Dağılım hacmi 53-93 litredir. ^{14}C işaretli irbesartanın oral veya intravenöz uygulanmasını takiben plazmada dolaşan radyoaktif maddenin % 80-85'i değişmemiş irbesartandır.

Biyotransformasyon: İrbesartan, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ve oksidasyon yollarıyla metabolize edilir. Dolaşımdaki başlıca metaboliti irbesartan glukuronittir (yaklaşık % 6). Sitokrom P450 izoenzimleri ile yapılan *in vitro* oksidasyon çalışmalarında, irbesartanın esas olarak CYP2C9 tarafından okside edildiği, CYP3A4 ile metabolizasyonunun önemsiz olduğu kaydedilmiştir.

İrbesartan 10-600 mg terapötik doz aralığında doğrusal ve doz ile orantılı farmakokinetik özellikler gösterir. Önerilen maksimum dozun iki katına karşılık gelen 600 mg dozunda, oral emilimde orantılı olandan daha düşük bir artış gözlenmiştir; bunun mekanizması bilinmemektedir. Oral yoldan uygulamayı takiben 1.5-2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Eliminasyon: Total plazma ve böbrek klerensleri sırasıyla 157-176 ve 3-3.5 ml/dakika arasındadır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü ortalama 11-15 saattir. Günde tek doz uygulamaya başlandıktan sonra, 3 gün içinde kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşır. Günde tek doz olarak tekrarlanan uygulamalarda irbesartanın plazmada sınırlı miktarda (< % 20) biriktiği kaydedilmiştir. Bir çalışmada, hipertansif kadın hastalarda bir şekilde daha yüksek irbesartan plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Bununla beraber, irbesartanın yarı-ömrü ve birikme miktarında fark saptanmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Klinik olarak normal renal ve hepatik fonksiyonları olan yaşlı kişilerde (65 yaş ve üzeri) irbesartanın EAA ve Cmaks değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) bir şekilde daha yüksektir. Ancak, terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir.
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.
İrbesartan ve metabolitleri hem safra hem de böbrek yoluyla vücuttan atılırlar. ^{14}C işaretli irbesartanın oral ya da intravenöz uygulanmasını takiben, radyoaktif maddenin yaklaşık % 20'si idrarda ve kalanı feçeste bulunur. Dozun %2'den daha az oranı idrar ile değişmeden atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
İrbesartanın farmakokinetiği, böbrek bozukluğu olan ya da hemodiyalize giren hastalarda anlamlı derecede değişmemiştir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ve orta derecede karaciğer sirozu olan hastalarda, irbesartanın farmakokinetiği anlamlı derecede değişmez. Ciddi karaciğer sirozu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Pediatrik popülasyon:
İrbesartanın farmakokinetik özellikleri, 23 hipertansif çocuk üstünde yapılan bir çalışmayla incelenmiştir. Hastalara 4 hafta süreyle (2 mg/kg) günde tek doz veya multipl doz şeklinde ve maksimum günlük doz 150 mg olacak şekilde irbesartan verilmiştir. 23 çocuktan 21 tanesinin (12 yaşın üstünde olan on iki çocuk ve yaşı 6 ile 12 arasında olan dokuz çocuk) erişkinlerle farmakokinetik özellikler açısından kıyaslanabilir olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar çocuklardaki C_{maks}, Eğri altındaki alan (EAA) ve klerens hızlarının, günde 150 mg irbesartan alan erişkinlerle kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir. Günde tek doz şeklinde tekrarlayıcı şekilde uygulanmasıyla, irbesartanın plazmada sınırlı bir (% 18) birikime uğradığı gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olarak uygun dozlarda verilen irbesartanın anormal sistemik ya da hedef organ toksisitesine yol açtığına dair veri yoktur. Klinik dışı güvenlilik çalışmalarında, yüksek doz irbesartanın (sıçanlarda ≥250 mg/kg/gün ve makaklarda ≥100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerini (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşürdüğü gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve makaklarda çok yüksek dozlarda (≥500 mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep olur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan hipotansif etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde

hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda ≥ 90 mg/kg/gün, makaklarda ≥ 10 mg/kg/gün). Bütün bu değişikliklerin irbesartanın farmakolojik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Renal jukstaglomerüler hücrelerin hiperplazi/ hipertrofisi, insanlara uygulanan terapötik dozlardaki irbesartanla ilişkili gibi görünmemektedir.

Mutajenite, klastojenite ya da karsinojeniteyi gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetüslarında doğumdan sonra kaybolan geçici toksik etkiler (böbreğin pelvis kavitasyonunda artış, hidroüreter ya da cilt altı ödemi) gözlenmiştir. Tavşanlarda, ölüm dahil, önemli maternal toksik etkilere sebep olan dozlarda düşük ya da erken resorpsiyon bildirilmiştir. Sıçan veya tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Kroskarmelloz sodyum
Mikrokristalin Selüloz
Hipromelloz
Mannitol
Magnezyum stearat
Silika, kolloidal anhidrus

Tablet kaplaması:
Hidroksipropil selüloz
Hipromelloz
Polietilen glikol
Titaniyum dioksid

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 90 tabletlik Al/PVC/PVDC blister ambalajlardadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis İlaçları A.Ş.
Gültepe Mah. Polat İş Merkezi 34394 Levent/Şişli-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI
241/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 20/04/2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ