

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ирбесан 150 mg филмирани таблетки
Irbesan 150 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*irbesartan*).

Поцоно вещество с известно действие: съдържа лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, овални, двойно-изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Ирбесан е показан при лечение на:

- Есенциална хипертония,
- Диабетна нефропатия при пациенти с хипертония и диабет тип 2, като част от антихипертензивния режим (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната начална и поддържаща доза е 150 mg ирбесартан веднъж дневно по време на хранене или извън периодите на хранене. Дозировката от 150 mg веднъж дневно обикновено осигурява по-добро поддържане на кръвното налягане в границите на нормата в продължение на 24 часа, отколкото доза от 75 mg. Все пак, особено при пациенти над 75-годишна възраст или при болни на хемодиализа, лечението може да започне с доза от 75 mg.

При пациенти, които не се повлияват достатъчно добре от прием на 150 mg ирбесартан дневно, дозата може да се повиши до 300 mg дневно или към терапията да се добавят и други антихипертензивни средства. По-специално е доказано, че приемът на диуретик от рода на хидрохлоротиазид има адитивен ефект с ирбесартан (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

При лечение на диабетна нефропатия при пациенти с хипертония и диабет тип 2 се започва със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и се достига до поддържаща доза от 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Доказаният терапевтичен ефект на ирбесартан при пациенти с хипертония и диабет тип 2 се дължи на проучвания, в които при необходимост ирбесартан е приеман допълнително към други антихипертензивни агенти за достигане на определено кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Пациенти с нарушена бъбречна функция

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>2012 0289</u>
Разрешение № <u>11-37644, 11-05-2017</u>
Одобрение №



Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция. При пациенти на хемодиализа лечението може да започне с по-ниска начална доза (75 mg) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при лечение на болни с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Въпреки че при болни над 75-годишна възраст трябва да бъде назначена начална доза от 75 mg, обичайно не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

Ирбесартан не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността му не са установени (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ирбесартан или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6)
- Едновременната употреба на Ирбесан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вътресъдова хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или понижено ниво на натрий в резултат на интензивно лечение с диуретици, диета бедна на готварска сол, диария или повръщане, може да се наблюдава симптоматична хипотония, най-вече след прием на първата доза. Тези състояния трябва да се коригират преди да започне лечението с ирбесартан.

Реновазална хипертония

Съществува повишен риск от настъпване на тежка степен на хипотония и бъбречна недостатъчност при лечение на пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или само с един функциониращ бъбрек с лекарствени продукти, действащи върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Въпреки че, не е доказан при лечение с ирбесартан, подобен ефект може да се очаква в резултат от прилагане на ангиотензин II –рецепторни антагонисти.

Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек

При употребата на ирбесартан от пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване на серумната концентрация на калий и серумния креатинин. Няма опит с прилагане на ирбесартан при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.

Хипотония и диабетна нефропатия

Терапевтичният ефект на ирбесартан върху сърдечно-съдовите и бъбречни инциденти се различава в отделните субгрупи при проучване, проведено сред пациенти с бъбречно заболяване в напреднал стадий. Тези инциденти се повлияват по-слабо при жени и при хора от черната раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)



Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия

Както и при други лекарствени продукти, активни по отношение на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при лечение с ирбесартан, може да настъпи хиперкалиемия, най-вече при бъбречна недостатъчност, клинично значима протеинурия, в резултат на диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. При рискови пациенти, провеждащи лечение с ирбесартан се препоръчва редовно проследяване на серумната концентрация на калий (вж. точка 4.5).

Литий

Не се препоръчва комбинацията между ирбесартан и литий (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при прием на други вазодилататори, така и при лечение с ирбесартан, пациентите страдащи от стеноза на аортна или митрална клапа, както и от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия трябва да се лекуват с повишено внимание.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти страдащи от първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства действащи посредством инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на ирбесартан не се препоръчва.

Общи

При пациенти чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от действието на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим или с антагонисти на ангиотензин II рецептори, които действат върху тази система, е било свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или по-рядко бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както и при всички антихипертензивни средства, значителното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да предизвика инфаркт на миокарда или инсулт.

Известно е, че АСЕ-инхибиторите - ирбесартан и други ангиотензин антагонисти са по-малко ефективни при понижаване кръвното налягане при хора от черната раса сравнено с тези от бялата раса. Това вероятно се дължи на по-ниските плазмени концентрации на ренин при пациенти с хипертония от черната раса (вж. точка 5.1).

Бременност

Лечение с ангиотензин II-рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Лактоза



Ирбесан съдържа лактоза. Пациенти с рядка наследствена галактозна непоносимост, липса на Ларр-лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Педиатрична популация

Провеждани са проучвания с ирбесартан при деца и юноши между 6 и 16-годишна възраст, но получените данни са незадоволителни (вж. точка 4.8).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства

Приложението на други антихипертензивни средства може да доведе до увеличаване хипотензивния ефект на ирбесартан, но ирбесартан е бил прилаган без проблеми заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, калциеви антагонисти с продължително действие и тиазидни диуретици. Преходно лечение с висока доза диуретици може да предизвика настъпване на хиповолемия и да увеличи риска от хипотония при начално лечение с ирбесартан (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или ACE-инхибитори

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери и алискирен се свързва с по-високата честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици

Въз основа на натрупания клиничен опит от употреба на други лекарствени продукти действащи върху ренин-ангиотензиновата система, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки съдържащи калий, заместители на готварската сол съдържащи калий или лекарствени продукти водещи до повишаване на серумния калий (напр. хепарин) не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий

Съобщава се, че едновременната употреба на литий и ACE-инхибитори води до обратимо повишаване на серумната концентрация на литий и поява на токсични ефекти. Подобни случаи с ирбесартан до сега са били докладвани много рядко. Следователно едновременната им употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е наложителна се препоръчва внимателно проследяване на серумните концентрации на литий.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства

При едновременната употреба на антагонисти на ангиотензин II рецептори и нестероидни противовъзпалителни средства (селективни COX-2 инхибитори, ацетилцалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСПВС) може да се получи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE-инхибиторите, едновременната употреба на антагонисти на ангиотензин II рецепторите и НСПВС може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция, включително и остра бъбречна недостатъчност и увеличаване нивото на калий в плазмата, особено при пациенти със съществуваща преди това нарушена бъбречна функция. Комбинацията се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите се хидратират според случая и се отделя повишено внимание за наблюдение на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и след това през определени периоди.

Допълнителна информация за взаимодействията на ирбесартан

При клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлортиазид. Ирбесартан се метаболизира главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен чрез



глюкурониране. При едновременното прилагане на ирбесартан и варфарин не са наблюдавани значителни фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия, като варфарин се метаболизира от CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9, какъвто е рифампицин, върху фармакокинетиката на ирбесартан не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременното приложение с ирбесартан.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецептори не се препоръчва през първия триместър на бремеността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецептори е противопоказна през втория и третия триместър на бремеността (вж. точка 4.3. и 4.4).

Няма убедителни епидемиологични доказателства касаещи риска от тератогенност, вследствие на прилагане на ACE-инхибитори през първия триместър, но това не изключва вероятност за слабо увеличаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употребата на ангиотензин II рецепторите, подобен риск може да съществува и за този клас лекарства. Освен ако не е наложителна продължителна терапия с ангиотензин II рецептори, пациентките планиращи да забременеят трябва да преминат на терапия с други антихипертонични лекарства с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато бремеността бъде диагностицирана, лечението с ангиотензин II рецептори трябва да се прекрати веднага и ако е необходимо да се започне подходяща алтернативна терапия.

Известно е, че подлагането на терапия с ангиотензин II рецептори по време на втория и третия триместър предизвиква човешка фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, изоставане на осифицирането на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия. (вж. точка 5.3).

Ако се наложи подлагане на терапия с ангиотензин II рецептори по време на втория триместър от бремеността, се препоръчва ултразвуково следене на бъбречната функция и черепа на плода.

Новородени, чиито майки са били подложени на терапия с ангиотензин II рецептори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за появата на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като не е налична информация относно употребата на Ирбесан по време на кърмене, Ирбесан не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно, дали ирбесартан и неговите метаболити преминава в кърмата при хора. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3) .

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на ирбесартан върху способността за шофиране и работа с машини не е проучен, но въз основа на фармакодинамичните му свойства не се очаква повлияване на тези способности. Шофиращите и работещите с машини трябва да имат предвид, че е възможна промяна на световъртеж или отпадналост по време на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



При плацебо-контролирани клинични проучвания с пациенти с хипертония, общата честота на нежелани събития не се е различавала в групите с ирбесартан (56,2%) и плацебо (56,5%). Отпадане от проучването, поради появи на клинични или лабораторни нежелани събития е било по-често при групите, третирани с плацебо (4,5%), отколкото при групи, лекувани с ирбесартан (3,3%). Честотата на нежеланите лекарствени реакции не зависи от дозата (в препоръчаната дозировка), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет, хипертония, микроалбуминурия и нормална бъбречна функция са били докладвани ортостатична замаяност и ортостатична хипертония при 0,5% от пациентите (т.е. нечести). Тези случаи се срещат повече при пациенти лекувани с ирбесартан в сравнение с плацебо групата.

В текста по-долу са описани нежелани лекарствени реакции, които са докладвани при проведените плацебо-контролирани проучвания, при които 1,965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан.

Термините отбелязани със звездичка (*) се отнасят за нежелани реакции, които са допълнително докладвани при 2% от пациентите с диабет, страдащи от хипертония, хронична бъбречна недостатъчност и клинично значима протеинурия, лекувани с ирбесартан в сравнение с плацебо групата.

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу съгласно класификацията MedDRA по системно-органни класове.

Честотите са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност като ангиоедема, обрив, сърбеж

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, ортостатична замаяност*

С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*

Нечести: зачервявания

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане

Нечести: диария, диспепсия/киселини

С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: жълтеница

С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожа и подкожна тъкан:



С неизвестна честота: левкоцитокластичен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетни болки*

С неизвестна честота: артралгия и миалгия (в някои случаи, свързани с повишени плазмени нива на креатин киназа), мускулни спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително изолирани случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в гърдите

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациенти с диабет и лекувани с ирбесартан, отколкото при плацебо групата. При пациенти с хипертония и диабет с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия (≥ 5.5 mEq/L) се наблюдава при 29.4% от пациентите в ирбесартан (300 mg) групата и при 22% от пациентите в палцебо групата. При пациенти с хипертония, диабет, хронична бъбречна недостатъчност и клинично значима протеинурия, хиперкалиемия (≥ 5.5 mEq/L) се среща при 46.3% (т.е. много често) от пациентите лекувани с ирбесартан и при 26.3% от пациентите в плацебо групата.

Чести: Значителни повишения в нивата на креатининовата плазма са често наблюдавани при пациенти лекувани с ирбесартан. Тези повишени стойности не се свързват със случаи на доказани клинични мускулно-скелетни нарушения.

Наблюдава се понижаване нивото на хемоглобина* при 1,7% от пациентите с хипертония и диабетна нефропатия лекувани с ирбесартан.

Педнатрична популация

При разнородизирано проучване с 318 деца и юноши с високо кръвно налягане на възраст между 6 и 16 години са наблюдавани следните странични реакции, появили се по време на 3-седмична фаза от двойно сляпо проучване: главоболие (7.9%), хипотония (2.2%), замаяност (1.9%), кашлица (0.9%). По време на 26-седмичния отворен период на това проучване най-често срещаните лабораторни абнормални стойности са тези на креатина (6,5%) и креатин киназата при 2% от децата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903555

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране



Опитът с възрастни, които приемали дози до 900 mg дневно в продължение на 8 седмици не е показал токсични ефекти на ирбесартан. Най-вероятните прояви на предозиране се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; при предозиране може да се появи и брадикардия. Няма специфична информация за лечение на предозиране с ирбесартан. Пациентът трябва да се наблюдава и да се провежда лечение с поддържащи и симптоматични мерки. Препоръчва се предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. При лечението на случаите на предозиране може да бъде целесъобразно използването на активен въглен. Ирбесартан не може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонист, АТС код: С09СА04

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Ирбесартан е мощен, активен при перорален прием, селективен антагонист на ангиотензин II рецепторите (подвид АТ₁). Очакваният ефект от приложението му е блокиране действията на ангиотензин II, медиран от АТ₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин II. Селективният антагонизъм към ангиотензин II (АТ₁) рецепторите предизвиква повишаване на плазмените концентрации на ренин и ангиотензин II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. А серумните концентрации на калий не се променят значително при самостоятелно приложение на ирбесартан в препоръчаните дози. Ирбесартан не инхибира АКЕ (кининаза II), ензим който генерира ангиотензин II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. За проява на активността на лекарствения продукт не се изисква метаболитно активиране на ирбесартан.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония

Ирбесартан пониважа кръвното налягане и води до минимални промени на сърдечния пулс. Понижаването на кръвното налягане е дозозависимо при прием на лекарството веднъж дневно с тенденция към достигане на плато при прием на дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно понижават кръвното налягане в легнало или седнало положение (24 часа след приема) средно с 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече отколкото при пациенти, приемащи плацебо.

Максимално понижаване на кръвното налягане се достига 3-6 часа след приема и антихипертензивното действие продължава поне 24 часа. На 24-тия час понижението на стойностите на кръвното налягане възлиза на 60-70% от съответния максимален отговор на диастолното и систолно налягане при употреба на препоръчаните дози. Еднократният прием на 150 mg дневно води до отчитане на най-ниски стойности и средна стойност на отговор от 24 часа, подобно на същата доза, разделена на 2 приема.

Антихипертензивния ефект на ирбесартан се проявява след 1-2 седмици, а максималния му ефект настъпва 4-6 седмици след започване на лечението. Антихипертензивното действие се поддържа при продължително лечение. След преустановяване на лечението кръвното налягане постепенно си възвръща предишните стойности. Не се наблюдава „rebound” хипертония.

Хипотенизвите ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациентите, които не се контролират адекватно при самостоятелното приложение на ирбесартан, включването към терапията на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg веднъж дневно води до по-голямо понижане на кръвното налягане при максимален спад с 10/3-6 mmHg (систола/диастола).



Ефикасността на ирбесартан не се повлиява от възрастта и пола. Както и при другите лекарствени продукти, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, пациентите от черната раса се повлияват в по-ниска степен от монотерапия с ирбесартан. При едновременното приложение на препарата с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) повлияването на пациентите от черната раса се доближава до това при бялата раса.

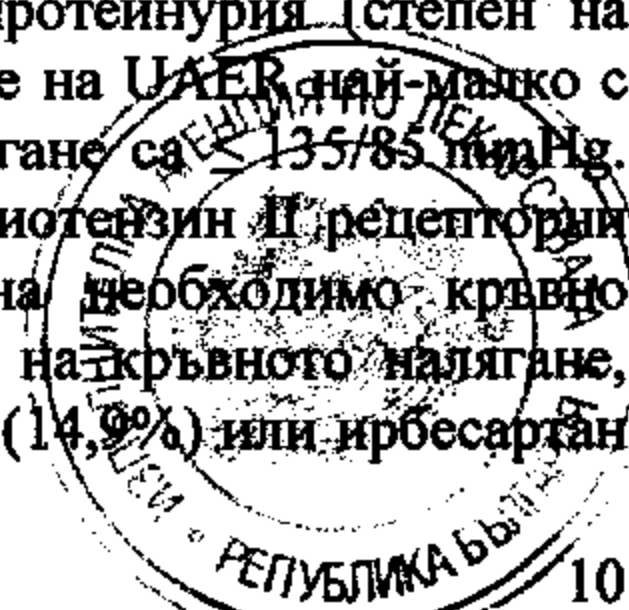
Не са отчетени клинично зависими ефекти върху серумната концентрация на пикочна киселина или секреция на пикочната киселина.

Хипертония и диабетна нефропатия

Проучването "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан забавя развитието на бъбречното заболяване при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично зависима протеинурия. IDNT е двойно сляпо, контролирано проучване за изследване на заболяемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, амлопидин и плацебо. При 1715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/ден и серумен креатинин с нива от 1.0-3.0 mg/dl е изследван продължителния ефект (средно 2,6 години) на ирбесартан върху развитието на бъбречно заболяване и случаите, причиняващи смърт. Пациентите започват със 75 mg и достигат до 300 mg ирбесартан, от 2,5 до 10 mg амлопидин или плацебо. Пациентите и в трите групи получават от 2 до 4 антихипертензивни медикаменти (напр. диуретици, бета-блокери, алфа блокери) за достигане на кръвно налягане с 10 mmHg, при базови стойности 160 mmHg. Шестдесет процента (60%) от пациентите в плацебо групата достигат до това кръвно налягане, докато при ирбесартан и амлопидин групата тези проценти са респективно 76% и 78%. Ирбесартан значително намалява релативния риск при пациенти с висок серумен креатинин, терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) или смъртността. Около 33% от пациентите в ирбесартан групата достигат до горе-споменатите показатели сравнено с 30% и 41% при плацебо и амлопидин групите (20% редукция на релативния риск спрямо плацебо ($p=0.024$) и 23% на релативния риск спрямо амлопидин. ($p=0,006$). При направения анализ на отделните показатели не се наблюдава влияние върху случаите, причиняващи смърт, но се наблюдава позитивна посока в редукцията на ESRD и значителна редукция на риска при пациенти с увеличен серумен креатинин.

Подгрупите групирани по пол, раса, възраст, продължителност на диабета, базови стойности на кръвното налягане, серумен креатинин и степен на екскреция на албумин бяха оценявани за терапевтичен ефект. При подгрупите с жени и пациенти от черната раса, които представляват 32% и 26% от цялата изследвана популация, не се наблюдава благоприятен ефект, въпреки че интервала на достоверност не го изключва. Относно вторичните показатели (сърдечно-съдови инциденти, завършващи с или без смърт), не се наблюдава разлика сред трите изследвани групи в цялото проучване, въпреки увеличената честота на инфаркти на миокарда завършващи без смърт при жени и намалената честота на инфаркти завършващи без смърт при мъже спрямо плацебо групата. Увеличена честота на инфаркти на миокарда завършващи без смърт и мозъчен удар са наблюдавани при жени в ирбесартан групата спрямо амлопидин групата. Хоспитализацията на пациенти поради сърдечна недостатъчност е намалена в цялата популация. Не са намерени научни обяснения за тези резултати при жените.

Проучването "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресията към клинично значима протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване за заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъже и $< 1,1$ mg/dl при жени). Проучването изследва продължителния ефект (2 години) на ирбесартан върху прогресията към клинично значима протеинурия (степен на екскреция на албумин чрез урината (UAER) > 300 mg/ден и увеличаване на UAER най-малко с 30% от базовите стойности). Измерените стойности на кръвното налягане са $\leq 135/85$ mmHg. Прибавени са и антихипертензивни агенти (без ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропуридин калциеви блокери) за достигане на необходимо кръвно налягане. Докато при всички групи се достигат еднакви стойности на кръвното налягане, няколко пациенти в ирбесартан 300 mg групата (5,2%) спрямо плацебо (14,9%) или ирбесартан



150 mg групата (9,7%), достигат до клинично значима протеинурия, показвайки редукция на относителния риск със 70% спрямо групата ($p=0,004$) при по-високата дозировка. Съпътстващото подобрене на степента на гломерулната филтрация (GFR) не се наблюдава най-рано на третия месец и продължава повече от 2 години. Регресията към нормоалбуминурия (< 30 mg/ден) се среща по-често в групата на ирбесартан 300 mg (34%), отколкото при плацебо групата (21%).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат в предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

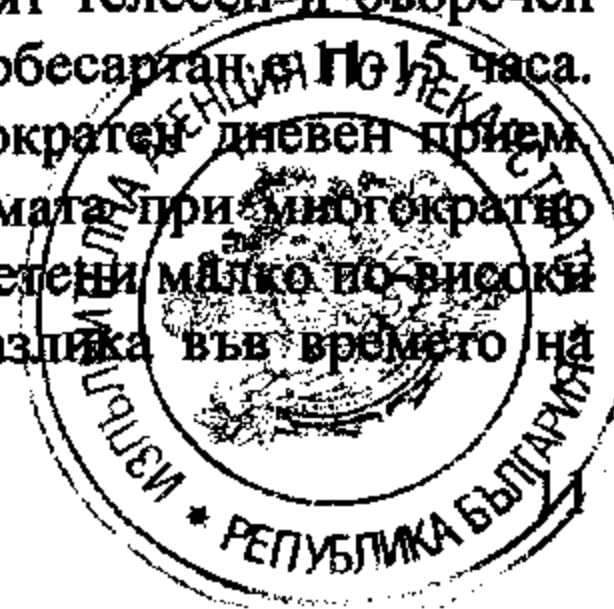
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием ирбесартан се резорбира добре; абсолютната му бионаличност е приблизително 60-80% и не се влияе от едновременния прием на храна. Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53-93 литра. След перорално или интревенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността на плазмата се дължи на непроменен ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкуронид и окисление. Основният циркуращ метаболит е ирбесартан глюкоринид (около 60%). Проведените *in vitro* проучвания показват, че ирбесартан се окислява главно от цитохром P450, ензим CYP2C9; изоензима CYP3A4 оказва минимален ефект.

Ирбесартан е с линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозови граници от 10-600 mg (двойно по-високи от максималната препоръчана доза) увеличението на пероралната резорбция е пропорционално, механизмът не е установен. Максималните серумни концентрации се достигат 1,5 – 2 часа след перорален прием. Тоталният телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Тоталният полуживот на ирбесартан е 15 часа. Равновесни плазмени концентрации се достигат след началото на еднократен дневен прием. Наблюдавано е ограничено кумулиране на ирбесартан ($< 20\%$) в плазмата при многократно дозиране веднъж дневно. В едно от проведените проучвания са били отчетени малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония, без разлика във времето на



полуелиминирани и кумулирането на ирбесартан. Не се налага адаптиране на дозата при жени. AUC и C_{max} ирбесартан са също по-високи при пациенти в старческа възраст (65 години) отколкото при по-млади пациенти (18-40г). Въпреки това, крайното време на полуелиминирани не е променено значително. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или инравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата част – във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретират в урината, като непроменен ирбесартан.

Фармакокинетичните параметри на ирбесартан са изследвани при 23 деца с хипертония след прием на единични или многократни дневни дози ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза от 150 mg в продължение на 4 седмици. 21 от 23 деца били изследвани за сравнение на фармакокинетичните параметри с възрастни (12 деца над 12 години, 9 деца между 6 и 12-годишна възраст). Резултатите показват, че нивата C_{max} , AUC и креатин са съпоставими с тези при възрастните пациенти, които получават по 150 mg ирбесартан. Лимитирано натрупване на ирбесартан (18%) в плазмата се наблюдава след повторен прием на дневната доза.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност или на хемодиализа, фармакокинетичните показатели на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с лека до умерена степен на цироза фармакокинетичните показатели на ирбесартан не се променят значително.

Не са проведени проучвания при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност на прицелните органи при прием на лекарството в терапевтични дозировки. В предклиничните проучвания за безопасност, приема на високи дози ирбесартан (250 mg/kg/ден при плъхове и 100 mg/kg/ден при макаци) са предизвикали понижени на кръвните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (500 mg/kg/ден) прилагани на плъхове и макаци са били наблюдавани дегенеративни промени в бъбреците (интерстициален нефрит, разширяване на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин), за които се приема, че са резултат от хипотензивното действие на ирбесартан, водещо до понижена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан предизвиква хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки (90 mg/kg/ден при плъхове и 10 mg/kg/ден при макаци). Счита се, че всички тези промени се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан. При използване на терапевтични дози ирбесартан при хора, хиперплазията/хипертрофията на бъбречните юкстагломерулните клетки вероятно е без значение.

Няма доказателства за мутагенен, кластогенен или канцерогенен ефект.

При проучванията с животни е установено, че ирбесартан предизвиква преходни токсични промени (увеличено бъбречно легенче, хидроуретер или подкожен едем) при фетуси на плъх, които изчезват след раждането. При зайци се наблюдава аборт или ранна резорбция при дози, предизвикващи значителна токсичност при майките, включително и смърт. При плъхове и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества



Лактоза монохидрат + Целулоза на прах
Целулоза, микрокристална РН 102
Нишесте, прежелатинизирано
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Опадри бяло YS-1 7003:
Хипромелоза
Полиетиленгликол 400
Полисорбат 80
Титанов диоксид (Е 171)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер от непрозрачно PVC/PE/PVDC - Al фолио.

Размер на опаковките:

28 филмирани таблетки/2 блистера/1 кутия (14 филмирани таблетки /1 блистер)
90 филмирани таблетки/9 блистера/1 кутия (10 филмирани таблетки/1 блистер)

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
Околовръстен път № 36
1415 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

рег. № 20120289



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

06.06.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2017

