

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ирбесартан Ранбакси 150 mg филмирани таблетки  
ирбесартан

Irbesartan Ranbaxy 150 mg film-coated tablets  
irbesartan

С...:О!  
ДАТ: 11-5931/06.10.09  
РЧ N: 20090446

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan).

Всяка таблетка съдържа също 51,74 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла филмирана таблетка с овална форма, двойно изпъкнала с вдлъбнато релефно означение "I4" от едната страна и без надпис от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

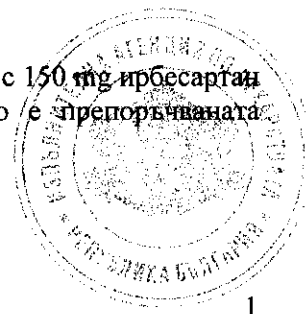
Лечение на диабетна нефропатия при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2, като част от антихипертензивната терапия (вижте точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната препоръчвана начална доза е 150 mg веднъж дневно, с или без храна. Ирбесартан Ранбакси в доза 150 mg еднократно дневно, обикновено осигурява по-добър 24 часов контрол на кръвното налягане отколкото 75 mg. При пациенти на хемодиализа и при пациенти в старческа възраст над 75 години обаче лечението може да започне с 75 mg.

При пациенти с незадоволителен контрол на кръвното налягане с 150mg еднократно дневно, дозата на Ирбесартан Ранбакси може да бъде повишена на 300 mg или да се включи и друго антихипертензивно лекарство. Доказано е, че добавянето на диуретик като хидрохлоротиазид има допълващ ефект с ирбесартан (вижте точка 4.5).

При пациенти с диабет тип 2 и хипертония, терапията следва да започне с 150 mg ирбесартан веднъж дневно и да се титрира до 300 mg веднъж дневно, която е препоръчаната поддържаща дозировка за лечение на диабетна нефропатия.



Терапевтичният ефект на Ирбесартан Ранбакси при пациенти с хипертония и диабет тип 2 се основава на клинични проучвания, в които при необходимост е използван ирбесартан като допълваща терапия към други антихипертензивни продукти за да се достигне желаното кръвно налягане (виж т.5.1).

**Бъбречно увреждане:** не е необходима корекция на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. При пациенти на хемодиализа лечението може да започне с по-ниска начална доза (75 mg) (вижте точка 4.4).

**Чернодробно увреждане:** не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при лечение на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

**Пациенти в старческа възраст:** въпреки че се препоръчва първоначалната терапия при пациенти над 75 годишна възраст да започне с 75 mg, обикновено при тях не се налага корекция на дозата.

**Деца:** използването на ирбесартан при деца и юноши не се препоръчва, поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност (вижте точка 4.8, 5.1 и 5.2).

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, или някое от помощните вещества (вижте точка 6.1).

Второ и трето тримесечие на бременността (вижте точка 4.4 и 4.6).

Бременност (вижте точка 4.6).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

**Вътресъдова хиповолемия:** при пациенти с намален съдов обем или понижено ниво на натрий в кръвта, в резултат на интензивна диуретична терапия, намален прием на сол с храната, диария или повръщане, може да се наблюдава симптоматична хипотония, особено след приема на първата доза. Тези състояния трябва да се коригират преди да започне прилагането на Ирбесартан Ранбакси.

**Реновазална хипертония:** съществува повишен риск от настъпване на тежка степен на хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с билатерална стеноза на реналната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, лекувани с лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Въпреки че това не е доказано при употребата на Ирбесартан Ранбакси, подобни ефекти трябва да се предвидят при прилагането на ангиотинзин-II рецепторни антагонисти.

**Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:** при приложението на Ирбесартан Ранбакси при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодична проверка на серумните концентрации на калия и креатинина. Няма данни за приложението на Ирбесартан Ранбакси при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.

**Хипертонични пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия (бъбречно заболяване):** анализът на резултатите от проучване при пациенти с напреднал стадий на бъбречно заболяване показва, че ефектите на ирбесартан както върху бъбречните така и върху сърдечносъдовите инциденти не са еднозначни при всички подгрупи. Резултатите



изглеждат по-неблагоприятни при жени и при хора, които не са от бялата раса (вижте точка 5.1).

**Хиперкалиемия:** както и при другите лекарствени продукти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, в хода на лечението с Ирбесартан Ранбакси може да се появи хиперкалиемия, особено на фона на бъбречно увреждане, силно изразена протеинурия при диабетна нефропатия или сърдечна недостатъчност. При рискови пациенти се препоръчва да се проследява внимателно серумната концентрация на калия (вижте точка 4.5).

**Литий:** не се препоръчва комбинирането на литий и ирбесартан (вижте точка 4.5.)

**Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:** както и при другите вазодилататори е необходимо специално внимание при пациенти с митрална или аортна стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

**Първичен алдостеронизъм:** пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивните лекарствени продукти, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова в тези случаи употребата на Ирбесартан Ранбакси не се препоръчва.

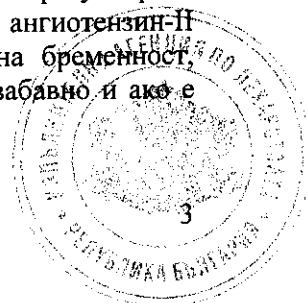
**Общи:** при пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят главно от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (т.е. пациенти с остра конгестивна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, които влияят на тази система се свързва с тежка хипотония, азотемия, олигурия, или рядко остра бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни продукти, значителното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия, или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти имат очевидно по-слаба ефективност по отношение на понижаването на кръвното налягане при чернокожите индивиди, в сравнение с другите раси, вероятно заради преобладаването на ниски плазмени концентрации на ренин при пациентите с хипертония от чернокожата раса (вижте точка 5.1).

**Педиатрични пациенти:** правени са проучвания за употребата на ирбесартан при деца на възраст от 6 до 16 години, но съществуващите данни са недостатъчни за да се препоръча употребата му при деца, поне до набавянето на допълнителни данни (вижте точка 4.8, 5.1 и 5.2)

**Лактоза:** Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

**Бременност:** Ангиотензин-II рецепторните антагонисти не трябва да се назначават по време на бременност. Пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с ангиотензин-II рецепторен антагонист не е абсолютно необходимо. При установяване на бременност, лечението с ангиотензин-II рецепторните антагонисти трябва да се спре незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вижте точка 4.3 и 4.6).



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

**Диуретици и други антихипертензивни продукти:** антихипертензивните продукти могат да повишат хипотензивния ефект на ирбесартан, но Ирбесартан Ранбакси е бил прилаган безопасно с други антихипертензивни продукти, като бета-блокери, калциеви антагонисти с продължително действие и тиазидни диуретици. Началото на терапията с Ирбесартан Ранбакси, в случаите когато е имало предхождащо лечение с високи дози диуретици, може да доведе до намаление на съдовия обем и риск от развитие на хипотония (вижте точка 4.4).

**Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици:** в резултат на опита натрупан при употребата на други лекарства, които въздействат на ренин-ангиотензиновата система, едновременното използване на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства които могат да увеличат концентрацията на калий в серума (т.е. хепарин), може да предизвика увеличение на калия в серума и затова не се препоръчва (вижте точка 4.4).

**Литий:** обратими промени на серумните концентрации на литий и токсичност са наблюдавани при едновременно използване на литий и АСЕ – инхибитори. При употребата на ирбесартан обаче подобни ефекти се наблюдават много рядко. По тази причина тази комбинация не е за препоръчване. И ако все пак тя е наложителна, се налага внимателно наблюдаване на нивата на литий в серума.

**Нестероидни противовъзпалителни лекарства:** Когато ангиотензин-II антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (т.е. селективни COX-2 инхибитори, асетилсалицилова киселина > 3 g/дневно и неселективни NSAIDs) може да се получи отслабване на антихипертензивния ефект.

Както и при АСЕ инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и NSAIDs може да доведе до увеличен риск за влошаване на бъбречните функции, включително остра бъбречна недостатъчност и увеличение на калия в серума, особено при пациенти с вече влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага много внимателно особено при болни в старческа възраст. Пациентите трябва да пият много течности и трябва да се следят внимателно техните бъбречни функции след началото на комбинираната терапия, а и периодически след това.

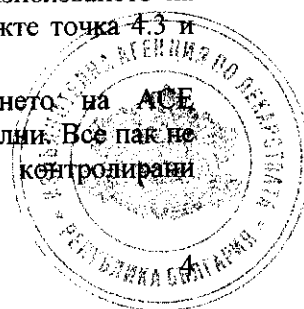
#### **Допълнителна информация за взаимодействията при употребата на ирбесартан:**

При клинични изпитвания фармакокинетиката на ирбесартан не се влияе от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира главно от CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкоронизация. Не са забелязани съществени фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при съвместно приложение на ирбесартан и варфарин, лекарство метаболизиращо се от CYP2C9. Не са оценявани ефектите на CYP2C9-индуктори като рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан. Фармакокинетиката на дигиксин не се променя при едновременна употреба с ирбесартан.

#### 4.6 Бременност и кърмене

**Бременност:** Употребата на ангиотензин-II рецепторни антагонисти (АПРА) не се препоръчва през първото тримесечие на бременността (вижте точка 4.4). Използването на АПРА е противопоказано през 2-то и 3-то тримесечие на бременността (вижте точка 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след използването на АСЕ инхибитори по време на първото тримесечие на бременността не са окончателни. Все пак не може да се изключи слабо увеличение на риска. Докато няма контролирани



епидемиологични данни за риска от лечението с ангиотензин-II рецепторни антагонисти (АПРА), е възможно да съществува подобен риск и за този клас лекарствени продукти. Пациентките, които планират да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с ангиотензин-II рецепторен антагонист не е абсолютно необходимо. При установяване на бременност, лечението с АПРА трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че приложението на АПРА лечение по време на второто и третото тримесечие на бременността предизвиква фетотоксичност (намаляване на бъбречната функция, ологодрамнион и забавяне на вкостяването на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия) (вижте точка 5.3).

Препоръчва се ултразвукова проверка на бъбречната функция и на черепа, ако се прилага АПРА от второто тримесечие на бременността нататък.

Деца, чиито майки са приемали АПРА трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (виж точка 4.3 и 4.4.)

**Кърмене:** тъй като не съществува налична информация за употребата на Ирбесартан Ранбакси по време на кърмене, не се препоръчва използването му и е за предпочитане друго лечение с по-добър профил на безопасност, особено при кърменето на новородено или недоносено кърмаче.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени изследвания за ефектите върху способността на хората да шофират или да си служат с машини. Имайки предвид фармакодинамичните му свойства, малко вероятно е ирбесартан да повлияе на тези способности. Трябва да се има предвид, че може да се получи замаяване или чувство на умора по време на шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

За определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции изброени по-долу са използвани следните критерии:

Много чести ( $\geq 1/10$ );

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );

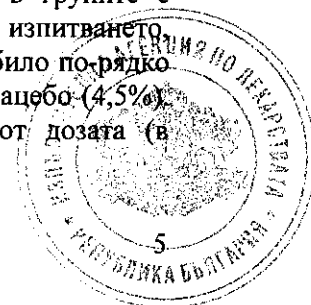
Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ );

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ );

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

В отделните групи по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

**Хипертония:** при плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите лекарствени реакции не се е различавала в групите с ирбесартан (56,2%) и плацебо групите (56,5%). Отпадането на пациенти от изпитването, поради поява на клинични или лабораторни нежелани лекарствени реакции е било по-рядко при лекуваните с ирбесартан пациенти (3,3%), отколкото при пациентите с плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите лекарствени реакции не е била в зависимост от дозата (в



препоръчаните дозови интервали), пола, възрастта, расата или продължителността на терапията.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания, в които 1 965 пациента са приемали ирбесартан, са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене/повръщане

Нечести: диария, диспепсия/парене зад гръдната кост

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуални нарушения

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в гърдите

Изследвания:

Чести: значимо увеличаване на плазмената концентрация на креатин киназата е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито веднъж това увеличение не се е свързвало с клинично изяви мускулно-скелетни нарушения.

**Хипертония и захарен диабет тип 2 с диабетна нефропатия:** като допълнение към споменатите при хипертония нежелани лекарствени реакции, при пациенти с диабет и хипертония, микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са наблюдавани случаи на ортостатична замаяност и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечести), но увеличени спрямо плацебо.

При пациенти с диабет и хипертония, хронична бъбречна недостатъчност и клинично значима протеинурия, при >2% от пациентите се наблюдават следните допълнителни нежелани лекарствени реакции, които са повече при пациентите лекувани с ирбесартан, отколкото при плацебо:

Нарушения на нервната система:

Чести: ортостатична замаяност

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка

Изследвания:

При диабетици лекувани с ирбесартан се наблюдава хиперкалиемия по-често отколкото при пациентите с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония, микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ( $\geq 5,5$  mEq/L) възниква при 29,4% (т.е. много често) в групата на пациентите лекувани с ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите в плацебо групата. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, се наблюдава хиперкалиемия ( $\geq 5,5$  mEq/L) при 46,3% (т.е. много често) от пациентите лекувани с ирбесартан и при 26,3% от пациентите в плацебо групата. Понижение на хемоглобина, което не е клинично значимо е наблюдавано при 1,7% (т.е. често) от хипертензивните пациенти с напреднал стадий на диабетна нефропатия, които са лекувани с ирбесартан.

**Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани допълнително. Честотата им обаче не може да бъде определена:**

Нарушения на имунната система:

Както и при другите ангиотензин-II рецепторни антагонисти, са наблюдавани редки случаи на алергични реакции, като обрив, уртикария и ангиоедем.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Хиперкалиемия

Нарушения на нервната система:

Главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

Тинитус

Стомашно-чревни нарушения:

Дисгезия

Хепато-билиарни нарушения:

Хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:

Артралгия, миалгия (в някои случаи асоциирана с повишени плазмени концентрации на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вижте точка 4.4.)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Левкоцитокластен васкулит



**Деца:** в рандомизирано клинично изпитване с 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните свързани с приложението на ирбесартан нежелани лекарствени реакции по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). През 26-седмичният отворен период на това изпитване, са отчетени следните най-чести лабораторни отклонения: повишение на креатинина (6,5%) и повишени стойности на креатин киназата (СК) при 2% от децата.

#### 4.9 Предозиране

Натрупаният опит при възрастни, приемали дози до 900 mg/дневно в продължение на 8 седмици, не е показал прояви на токсичност.

**Симптоми:** Най-вероятните прояви на предозиране се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; при предозиране е възможно да се наблюдава и брадикардия.

**Лечение:** Няма налична специфична информация за лечението при предозиране с Ирбесартан Ранбакси. Пациентите трябва да се наблюдават постоянно и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Ирбесартан не може да бъде отстранен от организма чрез хемодиализа.

## 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно  
**АТС код:** C09CA04

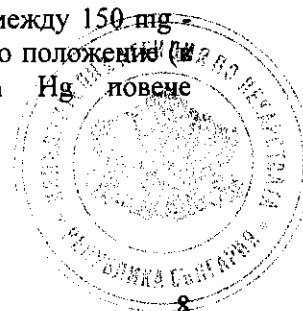
Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT<sub>1</sub>) антагонист.

**Механизъм на действие:** от ирбесартан се очаква да блокира всички действия на ангиотензин-II, чрез взаимодействие с AT<sub>1</sub> рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм на ангиотензин-II (AT<sub>1</sub>) рецепторите предизвиква повишаване на плазмените нива на ренин и на ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Ирбесартан не влияе значимо на серумните нива на калия, когато се прилага самостоятелно в препоръчаните дози. Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II), ензим който участва в производството на ангиотензин-II, както и в разграждането на брадикинин до неактивни метаболити. Ирбесартан не се нуждае от метаболитна активация за проявяване на неговото собствено действие.

Клинична ефикасност:

#### Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане, като повлиява слабо сърдечната честота. Понижението на кръвното налягане е в зависимост от дозата, при прилагане един път дневно, с тенденция за достигане на платото при дози над 300 mg. Дозите между 150 mg - 300 mg еднократно дневно понижават кръвното налягане в легнало и седнало положение (в продължение на 24 часа след приема) средно с 8-13/5-8 mm Hg повече (систолично/диастолично), в сравнение с плацебо.





Максимално понижаване на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема и антихипертензивния ефект продължава най-малко 24 часа. На 24-я час редуцията на кръвното налягане е 60-70% от съответните максимални систоличен и диастоличен отговор при препоръчаните дози.

Приема на 150 mg еднократно дневно предизвиква продължителен 24 часов отговор подобен на двукратен прием на същата обща дневна доза.

Понижаващият кръвното налягане ефект на Ирбесартан Ранбакси се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максималния ефект се отчита на 4-6 седмици след началото на лечението. След спиране на терапията, кръвното налягане постепенно се връща към първоначалните нива. Не е наблюдавана "възвратна" хипертония.

Ирбесартан и тиазидните диуретици притежават адитивна активност по отношение на редуцията на кръвното налягане. При пациенти, при които не се постига задоволителен контрол при самостоятелно приложение на ирбесартан, добавянето на ниски дози хидрохлоротиазид (12,5 mg) еднократно дневно към лечението с ирбесартан, води до допълнително понижаване на кръвното налягане до 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично), в сравнение с плацебо.

Ефикасността на Ирбесартан Ранбакси не се влияе от възрастта или пола. Както и при другите лекарствени продукти, влияещи на ренин-ангиотензиновата система, чернокожите хипертензивни пациенти имат значително по-слаб отговор на монотерапия с ирбесартан.

При приложението на ирбесартан едновременно с ниски дози хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса се приближава до този при пациентите от бялата раса.

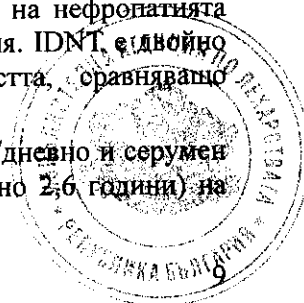
Не е наблюдавано клинично значимо повлияване върху серумната концентрация на пикочната киселина или върху секрецията на пикочна киселина с урината.

Понижаването на кръвното налягане с 0,5 mg/kg (ниски), 1,5 mg/kg (средни) и 4,5 mg/kg (високи) крайни желани титрирани дози ирбесартан, е проучено при 318 хипертензивни, или с риск от развитие на хипертония (с диабет, с фамилна анамнеза за хипертония), деца и юноши на възраст от 6 до 16 години в продължение на повече от три седмици. В края на третата седмица средната редуция на кръвното налягане, в сравнение с първоначалното ниво, при систоличното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP) е била 11,7 mmHg (при ниската доза), 9,3 mmHg (при средната доза), 13,2mmHg (при високата доза). Няма значима разлика между тези дози. Отчетената средна редуция на диастоличното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е била както следва: 3,8 mmHg (при ниската доза), 3,2 mmHg (при средната доза), 5,6 mmHg (при високата доза). През последващия двуседмичен период, в който пациентите са били преразпределени на случаен принцип - или в група с активно лекарство, или в група с плацебо. Пациентите в плацебо групата са повишили с 2,4 mmHg систоличното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP) и с 2,0 mmHg диастоличното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP), в сравнение с +0,1 и -0,3 mmHg съответно при тези с прием на ирбесартан през цялото време (вижте точка 4.2).

#### Хипертония и захарен диабет тип 2 с диабетна нефропатия

Клиничното проучване на ирбесартан при диабетна нефропатия "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан забавя прогресирането на нефропатията при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и значима протеинурия. IDNT е двойно сляпо, контролирано, изпитване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо.

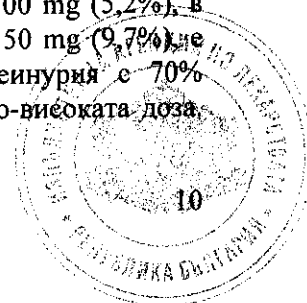
При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия  $\square$  900 mg/дневно и серумен креатинин между 1,0-3,0 mg/dl е изследван продължителния ефект (средно 2,6 години) на



ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и всички причини за смъртност. Пациентите започват лечението с доза от 75 mg и достигат до 300 mg ирбесартан, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин, или плацебо. Пациентите във всички групи получават между 2 и 4 антихипертензивни продукта (като диуретици, бета блокери, алфа блокери) за да достигнат предварително определените стойности на кръвното налягане от  $\leq 135/85$  mmHg, или редукция на систоличното налягане с 10 mg Hg при първоначални стойности  $> 160$  mmHg. Шестдесет процента (60%) от пациентите в групата лекувана с плацебо са достигнали планираните стойности на кръвното налягане, докато в групите лекувани с ирбесартан и амлодипин те достигат 76% и 78%. Ирбесартан редуцира значително относителният риск при първичната комбинирана крайна точка от удвояване на стойностите на серумния креатинин, последните стадии на бъбречно заболяване (end-stage renal disease -ESRD) или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите в групата с ирбесартан достигат първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното забеляване, в сравнение с 39% и 41% в групите с плацебо и амлодипин [20% намаление на относителния риск спрямо плацебо ( $p= 0,024$ ) и 23% намаление на относителния риск в сравнение с амлодипин ( $p= 0,006$ )]. При анализ на индивидуалните компоненти на първичната крайна точка, не се наблюдават ефекти върху всички случаи със смъртен изход, докато се наблюдава положителен ефект при редукцията на ESRD и значително намаление на случаите с удвояване на стойностите на серумния креатинин.

Ефектите от лечението са оценени при подгрупи селектирани по пол, раса, възраст, продължителност на заболяването от диабет, изходни стойности на кръвното налягане, серумен креатинин и количество на отделения албумин. В подгрупите състоящи се от жени и пациенти от черната раса, които представляват респективно общо 32% и 26% от хората обхванати в изпитването, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбречната функция, въпреки че той не е изключен в доверителния интервал. Що се отнася до вторичната крайна точка, включваща фатални и не-фатални сърдечносъдови инциденти, не се наблюдават различия при отделните подгрупи на изследваните пациенти, въпреки че са отчетени повече случаи на не-фатални инфаркти на миокарда при жени и по-малко случаи на не-фатални инфаркти при мъже в групата с ирбесартан, спрямо групите с плацебо. Наблюдавано е повишаване на честотата на не-фатални инфаркти на миокарда и инсулти при жени приемащи ирбесартан, спрямо групата с амлодипин, докато хоспитализацията, дължаща се на сърдечна недостатъчност, е намалена при цялата популация. Досега не е намерено подходящото обяснение за тези резултати при жените.

Изучаването на ефектите на ирбесартан върху микроалбуминурията при хипертензивни пациенти със захарен диабет тип 2 -“Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” разкрива, че ирбесартан 300 mg дневно забавя прогресирането към клинично значима протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контралирано, двойно сляпо изпитване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/дневно) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин  $\leq 1,5$  mg/dl при мъжете и  $< 1,1$  mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на ирбесартан върху прогресията до клинично значима протеинурия (степен на отделяне на албумин в урината (UAER)  $> 300$  mg/дневно и повишение на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената цел по отношение на кръвното налягане е  $\leq 135/85$  mmHg. Допълнителни антихипертензивни продукти (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане на постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи пациенти на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при малък процент пациенти от групата с прием на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо групата (14,9%), или групата с прием на ирбесартан 150 mg (9,7%), не е достигната крайната точка по отношение на клинично значимата протеинурия с 70% редукция на относителния риск в сравнение с плацебо ( $p = 0,0004$ ), при по-високата доза.



Съпътстващо подобрение на скоростта на гломерулната филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавянето на прогресирането към клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Обратно развитие до нормоалбинурия ( $< 30 \text{ mg/дневно}$ ) е наблюдавана по-често при групата с прием на ирбесартан  $300 \text{ mg}$  (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан. Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра. След перорално или интравенозно приложение на  $^{14}\text{C}$  ирбесартан, 80-85% от плазмената радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан.

Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорунид и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкорунид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензим CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в интервал на дозата от 10 до  $600 \text{ mg}$ . При перорално приложение на доза превишаваща  $600 \text{ mg}$  (два пъти по-висока от максималната препоръчвана доза) е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизмът на това не е известен.

Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5-2 часа след пероралния прием. Общото телесно и бъбречно пречистване е в стойности съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min.

Крайният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарните плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. Ограничено натрупване на ирбесартан ( $< 20\%$ ) се наблюдава в плазмата при многократно приложение на еднократна дневна доза.

При едно проучване, в известна степен са отчетени по-високи концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е имало разлика в полуживота и натрупването на ирбесартан. Не се налага коригиране на дозата при пациенти от женски пол. Донякъде стойностите на площта под кривата (AUC) и  $\text{C}_{\text{max}}$  на ирбесартан са били по-високи при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) отколкото тези на млади хора (18-40 години). Въпреки това, терминалният полуживот не е променен значително. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на  $^{14}\text{C}$  ирбесартан, около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценявана при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан ( $2 \text{ mg/kg}$ ) до максимална дневна доза  $150 \text{ mg}$ , за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че  $\text{C}_{\text{max}}$ , AUC и скоростта на отделяне са сравними с тези наблюдавани при възрастни, приемащи  $150 \text{ mg}$  ирбесартан дневно. Ограничено натрупване на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.



*Бъбречно увреждане:* при пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

*Чернодробно увреждане:* при пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### 5.3 Преклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на прицелните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на неклинични проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан ( $\geq 250$  mg/kg/дневно при плъхове и  $\geq 100$  mg/kg/дневно при маймуни от рода макак) е довел до понижаване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози ( $\geq 500$  mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, които предизвикват понижена бъбречна перфузия.

Освен това приложението на ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки (при плъхове, при  $\geq 90$  mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при  $\geq 10$  mg/kg/дневно). Всички тези промени, са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. Приложен в терапевтични дози при хора, ирбесартан изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстагломеруларните клетки.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

Проучванията на употребата на ирбесартан при животни, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които изчезват след раждането. При зайци, са наблюдавани аборт или ранна резорбция при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Ядро на таблетката*

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

*Филмово покритие*

Опадрай II OY-LS-28900 бял се състои от:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 4000



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

Прозрачни PVC/PE/PVdC/ алуминиево фолио блистери

Опаковки по 1, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Всички количества от неизползваното лекарство или отпадъчни материали от него трябва да бъдат изхвърлени съобразно местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

RANBAXY UK LIMITED

20 Balderton Street

London W1K 6TL

Великобритания

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември, 2008 г.

