

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ирбесартан Ликонса 150 mg таблетки  
Irbesartan Liconsa 150 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*irbesartan*).  
Помощни вещества: лактоза 30,8 mg.  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Ирбесартан Ликонса 150 mg таблетки са бели, цилиндрични, двойно изпъкнали таблетки с делителна черта от една страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на есенциална хипертония.
- Лечение на бъбречно заболяване при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2, като част от терапия с антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, с или без храна. Ирбесартан в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кръвното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желаните контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на ирбесартан може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство. В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на ирбесартан (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на ирбесартан върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точка 5.1).

**Бъбречно увреждане:** не е необходима корекция на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

**Намаляване на вътресъдовия обем:** Намаляването на вътресъдовия обем и/или загубата на натрий трябва да се коригира преди прилагането на ирбесартан (вж. точка 4.4).

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100257
Разрешение №	7 - 938119.04.2010
Особение №	/



**Чернодробно увреждане:** не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

**Пациенти в напреднала възраст:** въпреки необходимостта от обмисляне на започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага коригиране на дозата при пациентите в напреднала възраст.

**Педиатрични пациенти:** Не се препоръчва употребата на Ирбесартан Ликонса при деца и юноши поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ирбесартан или към някои от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

Кърмене (вж. точка 4.6).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

**Намален втресъдов обем:** симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен втресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на ирбесартан.

**Реноваскуларна хипертония:** съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при ирбесартан, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

**Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:** в случай, че ирбесартан се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Няма опит с приложението на ирбесартан при пациенти със скоростна бъбречна трансплантация.

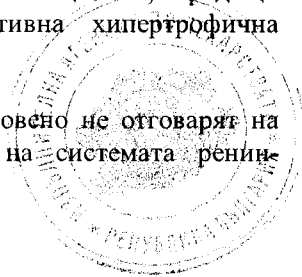
**Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване:** ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи, при направен анализ на проучване при пациенти с напреднало бъбречно заболяване. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

**Хиперкалиемия:** както при другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин алдостерон, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с ирбесартан, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетно бъбречно заболяване и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

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

**Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:** както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

**Първичен алдостеронизъм:** пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Ето защо, не се препоръчва употребата на ирбесартан.



**Общи:** пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, са свързани с остра хипотония, азотемия, олигоурия или рядко с остра бъбречна недостатъчност. Както при останалите анти- хипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациентите с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт. Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин в хипертоничната популация от черната раса (вж. точка 5.1).

**Педиатрични пациенти:** ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

**Бременност:** ACE инхибитори / AIIRAs не трябва да се започват 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 продължително лечение с ACE инхибитори / AIIRAs е крайно наложително. Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитори / AIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки вродени проблеми като галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

**Диуретици и други антихипертензивни средства:** другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, ирбесартан е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с ирбесартан (вж. точка 4.4).

**Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици:** въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

**Литий:** докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим. Подобни ефекти при ирбесартан за сега са докладвани рядко. Ето защо, тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако комбинацията е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

**Нестероидни противовъзпалителни средства:** при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.



Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

**Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан:** при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлортиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарствен продукт, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин, върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска от употреба на ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Освен ако продължителното лечение с AIIAs не е крайно наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

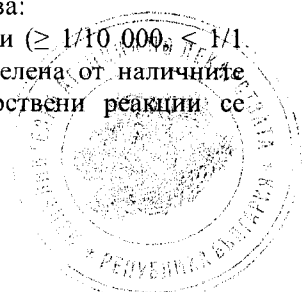
Известно е, че експозицията на AIIAs по време на втори и трети триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вж. точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност"). В случай, че AIIAs са прилагани през втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са приемали AIIAs, трябва строго да се наблюдават за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе тези способности. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост, по време на лечението.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност



**Хипертония:** При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите лекарствени реакции не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%). Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани лекарствени реакции е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите лекарствени реакции не е била свързана с дозата (в препоръчаната схема на дозиране), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти са получавали ирбесартан.

Нарушения на нервната система:

Чести:                   замайност

Сърдечни нарушения:

Нечести:               тахикардия

Съдови нарушения:

Нечести:               зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести:               кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести:                   гадене/повръщане

Нечести:               диария, диспепсия/киселини

Нарушения на репродуктивната система и гърдата:

Нечести:               сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести:                   умора

Нечести:               болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Чести:                   значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни събития.

**Артериална хипертония и диабет тип 2 с диабетна нефропатия:** Освен нежеланите реакции, споменати при хипертония, при диабетични, хипертензивни пациенти с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, ортостатично замайване и ортостатична хипотония са съобщавани при 0,5 % от пациентите (т.е. нечесто), но с по-голяма честота от пациентите на плацебо. При диабетно болни с високо кръвно налягане, с хронична бъбречна недостатъчност и явна протеинурия, се съобщава за следните нежелани реакции при > 2% от пациентите и в по-голяма степен от пациентите, приемащи плацебо:

Нарушения на нервната система:

Чести:                   ортостатично замайване

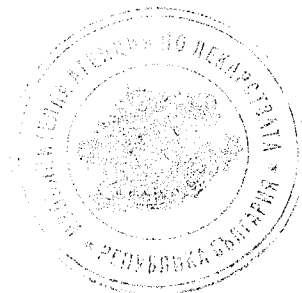
Съдови нарушения:

Чести:                   ортостатична хипотония

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести:                   мускулно-скелетна болка

Изследвания:



Хиперкалиемия се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ( $\geq 5,5$  mEq/L) се наблюдава при 29,4% (т.е. много често) от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ( $\geq 5,5$  mEq/L) се наблюдава при 46,3% (т.е. много често) от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо. Намаляване на хемоглобина, без клинична значимост, е наблюдавано при 1,7% (т.е. често) от пациентите с хипертония и диабетно бъбречно заболяване в напреднал стадий, лекувани с ирбесартан.

**По време на пост-маркетинговия период са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции; те са получени от спонтанни съобщения, поради което честотата на тези нежелани реакции не е известна:**

Нарушения на имунната система:

Подобно на другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, се съобщава за редки случаи на реакции на свръхчувствителност, като обрив, уртикария и ангиоедем.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Хиперкалиемия

Нарушения на нервната система:

Главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

Шум в ушите

Стомашно-чревни нарушения:

Нарушения във вкуса

Хепато-билиарни нарушения:

Хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Левкоцитокластен васкулит

**Педиатрични пациенти:** в рандомизирано проучване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани събития, по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това проучване, най-често наблюдаваните лабораторни нарушения са били повишение на креатинина (6,5%) и повишение на стойностите на СК при 2% от децата, подложени на лечение.

#### 4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране се очаква да бъдат хипотония и тахикардия;



възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма налична специфична информация по отношение на лечението при предозиране с ирбесартан. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти. АТС код: С09С А04.

Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип АТ1) антагонист.

**Механизъм на действие:** Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от АТ1 рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (АТ1) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително, при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинин до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за проявяване на своето действие.

### Клинична ефикасност:

#### Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече, в сравнение с плацебо.

Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответния максимален отговор по отношение на дисистолното и систолното налягане, при употреба в препоръчаната доза. Еднократния дневен прием на 150 mg води до най-ниска стойност и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема. Понижаващият кръвното налягане ефект на ирбесартан се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към предишните си стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония.

Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижение на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично), спрямо плацебо.

Ефикасността на ирбесартан не се повлиява от възрастта или пола. Както и при други продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, хипертоничните пациенти от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този, постигнат при пациентите от бялата раса.

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.



Понижението на кръвното налягане при доза на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижението спрямо изходното при първичната променлива на ефикасността, най-ниската стойност на систолното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е било 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Средната промяна спрямо най-ниските стойности на диастолното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишение от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg за SeSBP и SeDBP, в сравнение с промяна от +0,1 и - 0,3 mmHg, съответно при всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

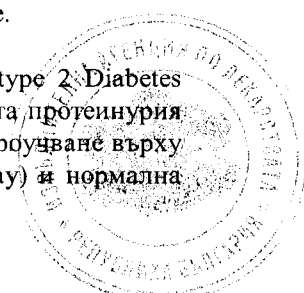
#### Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване

Проучването "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на бъбречното заболяване при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и значима протеинурия. IDNT е двойно-сляпо, контролирано проучване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия  $\geq 900$  mg/дневно и серумен креатинин в рамките на 1,0-3,0 mg/dl, е оценен дългосрочния ефект (средно 2,6 години) на ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и всички случаи на смърт. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза ирбесартан, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта.

Пациентите от всички терапевтични групи, са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр. диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на желаното кръвно налягане от  $\leq 135/85$  mmHg или 10 mmHg понижение на систолното налягане, спрямо изходните стойности  $> 160$  mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тези стойности на кръвното налягане са постигнати, като тези резултати са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. Ирбесартан значително редуцира относителния риск при първичната комбинирана крайна точка от удвояване на серумния креатинин, крайна степен на бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан, постигат първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [20% редукция на относителния риск спрямо плацебо ( $p = 0,024$ ) и 23% понижение на относителния риск, спрямо амлодипин ( $p = 0,006$ )]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху всички случаи със смъртен изход, за разлика от наблюдаваната редукция на случаите с крайна бъбречна недостатъчност и значителна редукция на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация на проучването, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че интервала на доверителност не го изключва. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи на общата популация въпреки, че е наблюдавано повишаване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при жените и намаляване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Един случай на повишаване честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт, е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели за цялата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на 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 прогресирането на значимата протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойно сляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациента с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/day) 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 средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи пациенти на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на клинично значимата протеинурия, показвайки 70% редукция на относителния риск спрямо плацебо ( $p = 0,0004$ ), при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия ( $< 30$  mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на ирбесартан 300 mg (34%), с равнение с групата на плацебо (21%).

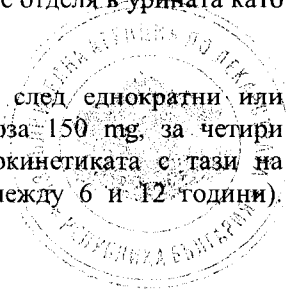
## 5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременния 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 циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изосензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозов обхват от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчвана доза) е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след приема. Тоталният телесен и ренален клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при режим на еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено акумулиране на ирбесартан ( $< 20\%$ ). В проучване, са наблюдавани в известна степен по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не са наблюдавани различия по отношение на елиминационния полуживот и акумулирането на ирбесартан. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и  $C_{\text{max}}$  на ирбесартан, също са по-високи в известна степен при пациентите в напреднала възраст ( $\geq 65$  години) в сравнение с тези, при млади пациенти (18-40 годишна възраст). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в напреднала 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 оценена при 23 деца с хипертония след еднократни или многократно дневни дози ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 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 Стах, AUC и скоростта на отделяне са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено акумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

*Бъбречно увреждане:* при пациенти с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отделя с помощта на 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 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи, при прием на определените в клиничната практика дози. По време на неклиничните 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, свързани с 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, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните 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. В терапевтични дози, приложението на ирбесартан при хора, изглежда не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

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

Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани 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

Микрокристална целулоза (E460)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E572)  
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Царевично нишесте  
Повидон К-29/32 (E-1201)  
Хидрогенирано рициново масло

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Бял, непрозрачен PVC-PVDC/алуминиев блистер: Видове опаковки: 14, 28, 56 и 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

Laboratorios LICONSA, S.A.  
Gran Vía Carlos III 98, 7<sup>th</sup> floor  
08028 Barcelona - Испания

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

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:** Ноември 2009

