ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
КБМ Рег. № 20030370/71
Разрешение № BG/MA/MP - 73051-2 01-10-2026
Одобрение № .../...

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки
Irprestan 150 mg film-coated tablets

Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки
Irprestan 300 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*irbesartan)*.
Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (*irbesartan)*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки
Таблетките са бели, овални, двойноизпъкнали, с размери 6,5 x 12,7 mm филмирани таблетки, маркирани с „I" от едната страна и „150" от другата.

Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки
Таблетките са бели, овални, двойноизпъкнали, с размери 8,2 x 16 mm филмирани таблетки, маркирани с „I" от едната страна и „300" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.
Лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 като част от лечението с антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно. Приемът на Ирпрестан в доза от 150 mg веднъж дневно обикновено осигурява по-добър 24-часов контрол на кръвното налягане, отколкото доза от 75 mg. Лечение с начална доза от 75 mg може да се прилага при пациенти на хемодиализа и при пациенти над 75 години.

При пациенти, при които не се постига достатъчен контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Ирпрестан може да се повиши до 300 mg или могат да се добавят други антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). По-специално,

добавянето на диуретик (например хидрохлоротиазид) има адитивен ефект към ирбесартан (вж. точка 4.5).

При пациенти с хипертония и диабет тип 2, терапията трябва да започне със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и дозата да се титрира до 300 mg веднъж дневно, която е предпочитаната поддържаща доза за лечението на бъбречно заболяване. Доказателствата за благоприятния ефект на ирбесартан върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 се базират на изпитвания, при които ирбесартан се използва като допълнение към други антихипертензивни средства, по необходимост, за да се достигне прицелното ниво на кръвното налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Бъбречно увреждане

При пациенти с увреждане на бъбречната функция не се налага корекция на дозата. По-ниската доза (75 mg) може да се използва при пациенти на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Въпреки че при пациенти над 75 години може да се помисли за прилагане на начална терапия със 75 mg, обикновено не се налага кореция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Не са установени безопасността и ефикасността на ирбесартан при деца на възраст от 0 до 18 години. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръка за дозировката не може да бъде направена.

<u>Начин на приложение</u>

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Таблетката може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Ирпрестан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

<u>Намален вътресъдов обем</u>
Възможно е да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза, при пациенти с намален обем и/или изчерпване на натрия вследствие на засилена терапия с диуретици, хранителен режим с ограничаване на солта, диария или повръщане. Подобни състояния трябва да се коригират преди приложението на Ирпрестан.

Реноваскуларна хипертония
Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек се лекуват с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система. И макар, че това не е документирано при ирбесартан, подобен ефект трябва да се очаква при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек
Когато Ирпрестан се използва при пациенти с увредена бъбречна функция, препоръчително е периодично да се следят нивата на калия и серумния креатинин. Няма опит от приложението на ирбесартан при пациенти с наскоро извършена трансплантация на бъбрек.

Пациенти с хипертония ис диабет тип 2 и бъбречно заболяване
Ефектът на ирбесартан както върху бъбречните, така и върху сърдечно-съдовите събития не е еднакъв при всички подгрупи, както е показано в анализ, направен в хода на изпитване при пациенти с напреднало бъбречно заболяване. Тези ефекти изглежда са по-неблагоприятни при жени и пациенти, които не са от бялата 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.

Интестинален ангиоедем
За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти включително ирбесартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с ирбесартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Хиперкалиемия
Както и при другите лекарствени продукти, които влияят върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да настъпи по време на лечението с Ирпрестан, особено при наличие на бъбречно увреждане, протеинурия в резултат на диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се внимателно проследяване на серумния калий при рискови пациенти (вж. точка 4.5).

Хипогликемия
Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Литий
Комбинацията от литий и Ирпрестан не е препоръчителна (вж. точка 4.5).

Стеноза на аортата и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при други вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациенти, които страдат от стеноза на аортата или митралната клапа, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм
Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не показват отговор към антихипертензивни лекарствени продукти, които действат чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. По тази причина употребата на Ирпрестан не се препоръчва.

Общи
При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, което повлиява тази система, се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия или в редки случаи остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както и при всички антихипертензивни средства, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемична сърдечносъдова болест могат да доведат до инфаркт на миокарда или инсулт.
Както се наблюдава при АСЕ-инхибиторите, ирбесартан и другите ангиотензин антагонисти са очевидно по-малко ефективни за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради преобладаване на състояние с ниско ниво на ренин при чернокожи пациенти с хипертония (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация
Ирбесартан е проучван при деца от 6 до 16 години, но настоящите данни са недостатъчни в подкрепа на употребата му при деца докато не бъдат получени допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Бременност
По време на бременност не трябва да се започва терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIPA). Пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лекарствени продукти с доказан профил на безопасност по време на бременност, освен ако от първостепенно значение е терапията с ангиотензин II - рецепторни блокери да се продължи. Когато се установи бременност, лечението с AIIPA трябва незабавно да бъде прекратено и при необходимост да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Помощни вещества
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства
Други антихипертензивни лекарствени продукти могат да засилят хипотензивните ефекти на ирбесартан; ирбесартан, обаче, е бил прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства като бета-блокери, калциеви антагонисти с продължително действие и тиазидни диуретици. Предишно лечение с диуретици във високи дози може да доведе до намаляване на обема и риск от хипотония, когато започне терапия с Ирпрестан (вж. точка 4.4).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици
Въз основа на опита от употреба на други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат

да повишат нивата на серумния калий (например хепарин) може да доведе до повишаване на серумния калий и затова не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий
При едновременна употреба на литий с АСЕ-инхибитори се съобщава за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност. До този момент за подобни ефекти се съобщава много рядко при употребата на ирбесартан. Затова тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако комбинацията се окаже необходима, препоръчително е да се проследяват серумните нива на литий.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)
Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС)), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект.
Както при АСЕ-инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително и възможна остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани, бъбречната функция трябва редовно да се проследява след започване на едновременната терапия и периодично след това.

Репаглинид
Ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на репаглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лечение, като напр. на репаглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация за взаимодействията на ирбесартан
При клинични изпитвания фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значителни фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременна употреба на ирбесартан с варфарин, лекарствен продукт, който се метаболизира от CYP2C9. Ефектите на CYP2C9 индукторите като рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан не са оценявани. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременна употреба на ирбесартан.

Алискирен-съдържащи продукти или АСЕ-инхибитори
Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока 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).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употреба на АIIРА през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АIIРА е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността, не са заключителни; все пак не може да се изключи леко повишен риск. И макар, че няма контролирани епидемиологични данни за риска от прилагане на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIPA), подобни рискове могат да съществуват за този клас лекарствени продукти. Освен в случаите, при които е наложително да бъде продължена терапията с AIIPA, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лекарства, които имат доказан профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с AIIPA трябва незабавно да бъде прекратено и да започне алтернативна терапия при необходимост.

Има данни, че експозицията на AIIPA по време на втория и третия триместър води до фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидроамниос, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).
Ако експозицията на AIIPA е настъпила след втория триместър на бременността се препоръчва наблюдение с ултразвук на бъбречната функция и черепа.

Кърмачета, чиито майки са приемали AIIPA, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

<u>Кърмене</u>
Тъй като няма информация относно употребата на Ирпрестан по време на кърмене, Ирпрестан не се препоръчва по време на кърмене. По време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе се предпочитат алтернативни лекарствени продукти с доказан профил на безопасност,.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в човешкото мляко. Налични фармакодинамични и токсикологични данни при плъхове показват екскреция на ирбесартан или на неговите метаболити в млякото (за подробности вижте точка 5.3).

<u>Фертилитет</u>
Ирбесартан не оказва ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство до нивата на дози, предизвикващи появата на първите признаци на токсичност при родителя (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните му свойства, няма вероятност ирбесартан да окаже влияние върху способността за шофиране и работата с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се вземе под внимание факта, че е възможно да настъпи замайване или умора по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания върху пациенти с хипертония, общата честота на нежелани лекарствени реакции не се различава между групите на ирбесартан (56,2 %) и на плацебо (56,5 %). Отпадане от лечението поради клинични или лабораторни нежелани реакции се наблюдава по-рядко в групата на лекувани с ирбесартан пациенти (3,3 %) отколкото в групата пациенти на плацебо (4,5 %). Честотата на нежеланиете реакции не е свързана с дозата (в препоръчвания дозов диапазон), пола, възрастта или продължителността на лечението.

При диабетици с хипертония и микроалбуминурия и с нормална бъбречна функция, има съобщения за ортостатично замайване и ортостатична хипотония в 0,5 % от пациентите (т.е. нечести), но повече отколкото при плацебо.

Следният списък представя нежеланите лекарствени реакции, които са съобщавани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти са лекувани с ирбесартан. Отбелязаните със звездичка (*) нежелани лекарствени реакции са съобщени допълнително в > 2 % от диабетици с хипертония, които страдат от хронична бъбречна недостатъчност и значителна протеинурия и са повече от тези при плацебо.

Честотата на долуописаните нежелани лекарствени реакции се определя по следния начин:
много чести (≥ 1/10);
чести (≥ 1/100, < 1/10);
нечести (≥ 1/1 000, < 1/100);
редки (≥ 1/10 000, < 1/1 000);
много редки (< 1/10 000);
с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброени са също нежелани реакци, докладвани допълнително от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: анемия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария, анафилактична реакция, анафилактичен шок

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: хиперкалиемия, хипогликемия

Нарушения на нервната система

Чести: световъртеж, замаяност при изправяне*
С неизвестна честота: вертиго, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения

Чести: ортостатична хипотония*
Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене/повръщане

Нечести:	**диария, диспепсия/стомашни киселини**
Редки:	**интестинален ангиоедем**
С неизвестна честота:	**дисгеузия**

Хепатобилиарни нарушения

Нечести:	**жълтеница**
С неизвестна честота:	**хепатит, нарушена чернодробна функция**

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота:	**левкоцитокластен васкулит**

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	**мускулно-скелетна болка***
С неизвестна честота:	**артралгия, миалгия (в някои случаи е свързано с повишени плазмени стойности на креатинкиназата), мускулни крампи**

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота:	**увредена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4)**

Нарушения на репродуктивната 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 проявява много по-често при диабетици, лекувани с ирбесартан, отколкото с плацебо. При диабетици с хипертония и микроалбуминурия с нормална бъбречна функция, хиперкалиемия (≥ 5,5 mEq/L) настъпва при 29,4 % от пациентите в групата на ирбесартан 300 mg и 22 % от пациентите в групата на плацебо. При диабетици с хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия (≥ 5,5 mEq/L) настъпва при 46,3 % от пациентите в групата на ирбесартан и 26,3 % от пациентите в групата на плацебо.**
Чести:	**Значително повишение в плазмената креатинкиназа се наблюдава често (1,7 %) при пациенти лекувани с ирбесартан. Повишението не се свързва с клинично значими мускулно-скелетни събития. При 1,7 % от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия лекувани с ирбесартан, се наблюдава понижение на хемоглобина*, което не е клинично значимо.**

Педиатрична популация

В рандомизирано проучване на 318 деца и юноши с хипертония на възраст между 6 и 16 години, са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции по време на 3-седмична двойно-сляпа фаза от изпитването: главоболие (7,9 %), хипотония (2,2 %), замайване (1,9 %), кашлица (0,9 %). През 26-седмичния открит период на това изпитване най-честите лабораторни

отклонения са били повишение на креатинина (6,5 %) и повишени стойности на креатинкиназата при 2 % от лекуваните деца.

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. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми
Опитът при възрастни с експозиция на дози до 900 mg дневно в продължение на 8 седмици не показва токсичност. Най-вероятните прояви на предозиране са хипотония и тахикардия; в резултат на предозиране може да настъпи и брадикардия.

Лечение
Няма конкретна информация за лечение при предозиране на ирбесартан. Състоянието на пациента трябва да се следи внимателно и лечението да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки включват предизвикано повръщане и/или стомашна промивка. При лечение на предозиране може да се използва и активен въглен. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно.
АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип AT1) антагонист. Той блокира цялостното действие на ангиотензин II медиирано от AT1 рецептор, независимо от източника или пътя на синтеза на ангиотензин II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин II (AT1) рецептори води до повишение на плазмените нива на ренин и нивата на ангиотензин II, както и до понижаване на плазмените концентрации на алдостерон. Серумните нива на калия не се влияят значително от ирбесартан приложен самостоятелно в препоръчваните дози. Ирбесартан не инхибира ACE (кининаза-II) – ензим, който генерира ангиотензин-II и също така разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране, за да прояви своята дейност.

Клинична ефикасност

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане с минимална промяна в сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е свързано с дозата 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 седнало положение в продължение на 24 часа от приема със средно 8 - 13/5 - 8 mmHg (систолно/диастолно) повече отколкото при плацебо. Максималното понижение на кръвното налягане се достига 3 - 6 часа след приема и понижаващият кръвното налягане ефект се поддържа най-малко 24 часа. След 24 часа понижението на кръвното налягане е 60 - 70 % от съответния максимален отговор по

отношение на диастолното и систолното налягане в препоръчваните дози. Приемът на 150 mg веднъж дневно води до най-ниска стойност и среден 24 часов отговор сходен на този при прилагане на същата обща доза, разделена на два отделни приема. Понижаващият кръвното налягане ефект на Ирпрестан се проявява след 1 - 2 седмици, като максимален ефект се достига 4 - 6 седмици след началото на терапията. Антихипертензивният ефект се поддържа по време на продължителна терапия. След прекратяване на терапията, кръвното налягане постепенно се връща към изходнитите си стойности. Не се наблюдава ребаунд хипертония.
Понижаващият кръвното налягане ефект на ирбесартан и тиазидни диуретици е адитивен. При пациенти, които не постигат достатъчен контрол само с прием на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към ирбесартан веднъж дневно води до допълнително понижение на кръвното налягане от 7 - 10/3 - 6 mm Hg (систолно/диастолно) спрямо плацебо. Ефикасността на Ирпрестан не се влияе от възрастта или пола. Както и при другите лекарствени продукти, които влияят върху системата ренин-ангиотензин, чернокожите пациенти с хипертония показват значително по-нисък отговор на монотерапия с ирбесартан. Когато ирбесартан се прилага едновременно с ниска доза хидрохлоротиазид (например 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при чернокожи пациенти се доближава до този на пациенти от бялата раса. Няма клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочна киселина в урината.

<u>Педиатрична популация</u>

Понижението на кръвното налягане с 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) целева титрирана доза ирбесартан е оценено при 318 хипертензивни или рискови (с диабет, с фамилна анамнеза за хипертония) деца и юноши от 6 до 16 години в продължение на период от 3 седмици. В края на три- седмичния период от средно понижение спрямо изходното при първична 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) и 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 следната: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващия период от две седмици, когато пациентите са повторно рандомизирани на активно лекарство или плацебо, пациентите на плацебо са имали повишение от 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).

<u>Хипертония и нефропатия при диабет тип 2</u>

Проучването „Ирбесартан Diabetic Nephropathy Trial /Проучване за ирбесартан при диабетна нефропатия (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на нефропатията при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойно-сляпо, контролирано изпитване върху заболеваемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо. Изследвани са 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg дневно и серумен креатинин от 1,0 - 3,0 mg/dl, по отношение на дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg до поддържаща доза от 300 mg ирбесартан, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо в зависимост от поносимостта. Пациентите във всички групи за лечение са получавали обикновено между 2 и 4 антихипертензивни лекарства (например диуретици, бета-блокери, алфа блокери), за да достигнат предварително определено ниво на кръвното налягане ≤ 135/85 mmHg или понижение с 10 mmHg за систолното налягане, ако изходната стойност е била > 160 mmHg. Шестдесет процента (60 %) от пациентите в групата на плацебо са достигнали това целево ниво на кръвното налягане, докато тази цифра е 76 % и 78 % съответно за групите на ирбесартан и амлодипин. Ирбесартан значително понижава относителния риск в първична комбинирана крайна точка от удвояване на серумния креатинин, крайна степен на бъбречното заболяване (ESRD) или обща смъртност. Около 33 % от пациентите от групата на ирбесартан постигат първичната комбинирана крайна точка по-

отношение на бъбречното заболяване в сравнение с 39 % и 41 % при групата на плацебо и групата на амлодипин (20 % понижение на относителния риск спрямо плацебо (p = 0,024) и 23 % понижение на относителния риск спрямо амлодипин (p = 0,006). Когато са анализирани индивидуалните компоненти на първичната крайна точка, не е отбелязан ефект върху общата смъртност, а същевременно е отбелязана положителна тенденция в намаляване на случаите с крайна степен на бъбречното заболяване и значително понижение на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Подгрупи по пол, раса, възраст, продължителност на диабета, изходна стойност на кръвното налягане, серумен креатинин и степента на отделяне на албумин са оценявани за ефекта от лечението. В подгрупите с жени и чернокожи пациенти, които съставляват съответно 32 % и 26 % от общата популация на проучването, не е установен благоприятен ефект за бъбреците, макар, че интервала на доверителност не го изключва. По отношение на вторичната крайна точка на фатални и не-фатални сърдечно-съдови събития, не се наблюдава разлика между трите групи на общата популация, макар, че се наблюдава повишение на честотата на нефатален инфаркт на миокарда при жените и намаляване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, в сравнение с групата на плацебо. Повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда се наблюдава при жени в групата на ирбесартан спрямо групата на амлодипин, докато хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е била намалена в общата популация. Не е намерено обяснение за тези находки при жените.

Проучването "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2) Ефекти на ирбесартан върху микроалбуминурия при хипертоници със захарен диабет тип 2" показва, че при пациенти с микроалбуминурия прилагането на ирбесартан 300 mg дневно забавя прогресирането до изявена протеинурия. IRMA 2 е плацебо контролирано, двойно сляпо проучване върху заболеваемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30 - 300 mg дневно) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин ≤ 1,5 mg/dl при мъже и < 1,1 mg/dl при жени). Проучването изследва дългосрочните ефекти (2 години) на ирбесартан върху прогресирането до клинична (изявена) протеинурия (степен на отделяне на албумин в урината (UAER) > 300 mg дневно и увеличение на UAER с най-малко 30 % спрямо изходната стойност). Предварително определеното прицелно ниво на кръвното налягане е било ≤ 135/85 mmHg. Допълнително са прилагани според нуждите антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви антагонисти) за достигане на желаното ниво на кръвно налягане. И макар, че във всички групи са постигнати сходни нива на кръвното налягане, по-малко пациенти в групата на ирбесартан 300 mg (5,2 %) отколкото в групата на плацебо (14,9 %) или в групата на ирбесартан 150 mg (9,7 %) са достигнали крайната точка на изявена протеинурия, показвайки понижение на относителния риск със 70 % спрямо плацебо (p = 0,0004) при по-високата доза. Не е наблюдавано съпътстващо подобрение на степента на гломерулната филтрация (GFR) през първите три месеца от лечението. Забавеното прогресиране до клинична протеинурия е станало явно още след три месеца и е продължило през 2-годишния период. Връщането към нормоалбуминурия (< 30 mg/ дневно) е по-често в групата на ирбесартан 300 mg (34 %) отколкото в групата на плацебо (21 %).

<u>Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)</u>

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 мозъчносъдова 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 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

Абсорбция

След перорално приложение ирбесартан се абсорбира добре: проучвания на асолютната бионаличност дават стойности от приблизително 60 - 80 %. Едновременният прием на храна не повлиява значително бионаличността на ирбесартан.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е в около 96 %, с незначително свързване с компонентите на кръвните клетки. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра.

Биотрансформация

След интравенозно приложение на 14C ирбесартан, 80 - 85 % от плазмената радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез глюкуронидно конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (приблизително 6 %). Проучвания *in vitro* показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензим CYP3A4 има незначителен ефект.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан има линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дозировъчен обхват от 10 до 600 mg. По-малка от пропорционалната абсорбция се наблюдава при перорално приложение на дози надвишаващи 600 mg (два пъти над максималната препоръчвана доза), но механизмът за това не е известен. Максимални плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/минута. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Плазмени концентрации в равновесно състояние се достигат 3 дни след започване на прилагане на еднократна дневна доза. В едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Все пак не се наблюдава разлика в полуживота и кумулирането на ирбесартан. Не е необходима корекция на дозата при жени. Стойностите на AUC и C_{max} за ирбесартан са също малко по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) отколкото при млади индивиди (18 - 40 години). Терминалният

полуживот, обаче, не е значително променен. Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти в старческа възраст.

Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират основно чрез жлъчните и бъбречни пътища. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан около 20 % от радиоактивността се открива в урината, а останалата част – във фекалиите. По-малко от 2 % от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след прием на еднократна и многократни дневни дози ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза от 150 mg за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са оценявани за сравнение на фармакокинетиката с възрастни пациенти (дванадесет деца над 12 години, девет деца от 6 до 16 години). Резултатите показват, че стойностите на C_{max}, AUC и клиърънса са сравними с наблюдаваните при възрастни пациенти получаващи 150 mg ирбесартан дневно. При многократно дозиране веднъж дневно се наблюдава ограничено кумулиране на ирбесартан (18 %) в плазмата.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или пациенти на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява посредством хемодиализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Не са провеждани изпитвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на предклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан е довел до понижение на параметрите свързани с червените кръвни клетки. При много високи дози ирбесартан при плъхове и макаци са били установени дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина), като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулярните клетки. Това се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малка клинична значимост.

Не е имало данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучванията при животни с ирбесартан са показали преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които са отзвучали след раждането. При зайци в дози, причиняващи значителна токсичност или смърт на майката, са били наблюдавани аборт или ранна резорбция. При плъхове или зайци не са били наблюдавани тератогенни ефекти. Проучванията при животни показват, че радиоизотопно маркираният ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Кроскармелоза натрий (E468)
Целулоза, микрокристална (E460)
Хипромелоза (E464)
Манитол (E421)
Магнезиев стеарат (E572)
Силициев диоксид, колоиден, безводен (E551)

Филмово покритие:
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Хипромелоза (E464)
Макрогол 6000
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки (блистери PVC/PVdC-Alu)
Опаковка (HDPE) за таблетки с десикант и капачка от LDPE

Видове опаковки:

Блистери:
Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 таблетки
Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 таблетки

Опаковки за таблетки:
Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки: 30, 60, 250 таблетки
Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки: 30, 60, 250 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки: № 20090340
Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки: № 20090341

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

Дата на първо разрешаване: 22.07.2009 г.
Дата на последно подновяване: 31.03.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА