1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, CZ, EE, FI, HU, ES, GR, PT, NO, RO, SK, SE, PL, LT, BG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irbesartan Miklich 75 mg film-coated tablet
Irbesartan Miklich 150 mg film-coated tablet
Irbesartan Miklich 300 mg film-coated tablet
Irbesartan
Ирбесартан Миклич 75 mg филмирани таблетки
Ирбесартан Миклич 150 mg филмирани таблетки
Ирбесартан Миклич 300 mg филмирани таблетки
Ирбесартан

ОДОБРЕНО
ДАТА 22.01.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg ирбесартан (*irbesartan*) (като ирбесартан хидрохлорид).
[redacted]

Помощни вещества:

	75 mg филмирани таблетки	[redacted] филмирани таблетки	[redacted] филмирани таблетки
Рициново масло	4,00 mg	[redacted]	[redacted]

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Филмирана таблетка 75 mg: бели, с овална форма таблетки.
[redacted]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Обичайната препоръчвана 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 желания 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 адитивен 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 основан 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 промяна 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. точки 4.4).

Чернодробно увреждане:
Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст:
Въпреки необходимостта от обмисляне на започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага адаптиране на дозата при пациентите в старческа възраст.

Педиатрични пациенти:
Ирбесартан не се препоръчва за употреба при деца и юноши, поради недостатъчно данни по отношение на безопасността и ефикасността (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).
Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
Кърмене (вж. точка 6.6).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, CZ, EE, FI, HU, ES, GR, PT, NO, RO, SK, SE, PL, LT, BG

Намален вътресъдов обем:
Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да възникне при пациенти с недостатъчен вътресъдов 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 Миклич.

Реноваскуларна хипертония:
Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност когато 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 Миклич 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 Миклич при пациенти със скорошна 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 Миклич, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия 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 Миклич (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:
Както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите, 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 Миклич.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, CZ, EE, FI, HU, ES, GR, PT, NO, RO, SK, SE, PL, LT, BG

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

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):
При едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (напр. селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и НСПВС 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 старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно 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 хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, активно вещество, което се метаболизира чрез 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

Бременност:

Употребата на AIIPA не се препоръчва по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIPA е противопоказана по време на 2-ия и 3-ия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са окончателни. Все пак, с... леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска от лечение с Ангиотензин II Рецепторните Антагонисти (AIIPA), подобен риск може да съществува и за този този клас лекарствени продукти. Освен, ако продължаване на лечението с AIIPA не е крайно необходимо, пациентките които планират бременност, трябва да преминат на

алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност.
При установяване на бременност, лечението с AIIPA трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че терапевтична експозиция на AIIPA по време на втория и третия триместър, може да предизвикат фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамлион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. също точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност")

Препоръчва се изследване на бъбречната функция и черепа с ултразвук, ако е имало експозиция на AIIPA по време на втория триместър от бременността.

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

Кърмене:
Ирбесартан Миклич е противопоказан (вж. точка 4.3) по време на кърмене. Не е известно дали ирбесартан се отделя в кърмата. Ирбесартан се отделя в млякото при плъхове.

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

При плацебо контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не се е различавала при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%). Преустановяване поради поява на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчвания дозов диапазон), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са съобщени случаи на замайване в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, съобщени при плацебо контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан.

Термините, отбелязани със звезда (*) се отнасят за нежелани реакции, съобщени допълнително при > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва:
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), не са известни (не могат да се очакват от наличните данни).
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изследвания:

Много чести: **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 (≥ 5,5 mEq/L) се наблюдава при 29,4% 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 (≥ 5,5 mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.**

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 мускулно-скелетни събития.**
При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия,
лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не
е било клинично значимо.

Сърдечни нарушения:
Нечести: тахикардия

Нарушения на нервната система:
Чести: замаяност, замайване в изправено положение*

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:
Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:
Чести: гадене/повръщане
Нечести: диария, диспепсия/киселини

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, CZ, EE, FI, HU, ES, GR, PT, NO, RO, SK, SE, PL, LT, BG

Чести: мускулно-скелетна болка*

Съдови нарушения:
Чести: ортостатична хипотония*
Нечести: зачервяване

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:
Чести: умора
Нечести: болка в областта на гръдния кош

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:
Нечести: сексуална дисфункция

По време на постмаркетинговия опит са съобщени следните допълнителни нежелани реакции; те са получени от спонтанни съобщения, поради което честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Нарушения на нервната система:
Главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:
Шум в ушите

Стомашно-чревни нарушения:
Дисгезия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:
Нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при рискови пациенти. (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
Левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
Артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на метаболизма и храненето:
Хиперкалиемия

Нарушения на имунната система:
Реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария.

Хепато-билиарни нарушения:
Хепатит, нарушена чернодробна функция

Педиатрични пациенти:
При 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 отклонения в лабораторните показатели са били повишение на креатинина (6,5%) и повишение на стойностите на CK при 2% от децата, приемащи лечението.

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 са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма 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, самостоятелно
АТС код: C09CA04.
Ирбесартан е мощен, перорален, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT1) антагонист.

Механизъм на действие: Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медиирано от AT1 рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT1) 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 препоръчваните дози. Ирбесартан не инхибира ACE (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин и също разгражда брадикинина 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 седнало положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолно/диастолно) 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 съответният максимален отговор по отношение на диастолното и систолното налягане, при употреба в препоръчваната 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.
Понижаващия 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 (систолно/диастолно), спрямо плацебо.
Ефикасността на ирбесартан не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени 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 целево титрирани дози на ирбесартан с 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 хиретония (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 диабетна нефропатия при диабет тип 2
Проучването "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на нефропатията при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и значима протеинурия. IDNT е двойно-сляпо, контролирано проучване върху заболеваемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/дневно и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, е оценен дългосрочният ефект (средно 2,6 години) на

Ирбесартан Миклич 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 ≤ 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, 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. Едно 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 заболеваемостта при 590 пациента с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/day) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин ≤ 1,5 mg/dl при мъжете и < 1,1 mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти на (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 ≤ 135/85 mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 подобрение 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

Абсорбция

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5-2 часа след пероралния прием. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием.

Едновременния прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан. 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 AUC и C_{max} на ирбесартан са били по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) отколкото тези на млади субекти (18-40 години). Въпреки това, терминалният полуживот не е променен значително. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Разпределение

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}C ирбесартан, 80-85% от плазмената радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан.

Биотрансформация

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; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболите се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците.

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Тоталният телесен и ренален клирънс е съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа.

Линейност/нелинейност

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.

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.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на 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 Cmax, AUC и скоростта на отделяне са сравними с тези наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

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 (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при маймуни от рода макак) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 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 юкстагломерулярните клетки (при плъхове, при ≥ 90 mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при ≥ 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 юкстагломерулярните клетки.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, CZ, EE, FI, HU, ES, GR, PT, NO, RO, SK, SE, PL, LT, BG

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, 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

<u>Ядро на таблетката</u>
Манитол
Хидроксипропилцелулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза (LH-21)
Частично заместена хидроксипропилцелулоза (LH-11)
Талк
Макрогол 6000
Рициново масло, хидрогенирано

<u>Филмово покритие:</u>
Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3000
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (PVC/PE/PVDC, Al-блистер): 14, 28, 30, 56, 56×1, 84, 90 и 98 филмирани таблетки в прозрачна блистерна опаковка и в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

1.3.1	Irbesartan hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, CZ, EE, FI, HU, ES, GR, PT, NO, RO, SK, SE, PL, LT, BG

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Miklich Laboratorios S.L., Calle Cuevas Bajas, s/n – Of. 23, Edificio Picasso, 29004 Malaga, Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *