

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-11235/26.04.05

677/28.06.05 *Милев*

### 1. Име на лекарствения продукт

Aprovel® 150 mg,

Апровел 150 mg

### 2. Качествен и количествен състав

1 таблетка съдържа активна съставка ирбезартан 150 mg

### 3. Лекарствена форма

Таблетки

Бели до кремави на цвят, двойно изпъкнали, овални таблетки с гравирано сърце от едната страна и цифрите 2771 върху другата страна.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Лечение на есенциална хипертония

Лечение на диабетна нефропатия при пациенти с хипертония и диабет тип 2, като част от антихипертензивния терапевтичен режим (виж 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно по време на хранене или извън периодите на хранене. Дозировката от 150 mg веднъж дневно обикновено осигурява по-добро поддържане на кръвното налягане в границите на нормата в продължение на 24 часа, отколкото доза от 75 mg.

Все пак, особено при пациенти над 75-годишна възраст или при болни на хемодиализа, лечението може да започне с доза от 75 mg.

При пациенти, които не се повлияват достатъчно добре от прием на 150 mg дневно, дозата може да се повиши до 300 mg дневно или към терапията да се добавят и други антихипертензивни средства.

По-специално е доказано, че приемът на диуретик от рода на хидрохлоротиазид, има адитивен ефект с Aprovel /виж. т.4.5/.

При лечение на диабетна нефропатия при пациенти с хипертония и диабет тип 2, се започва с ирбезартан 150 mg/дневно и се достига до поддържаща доза от 300 mg/дневно.

Доказаният терапевтичен ефект на Апровел при пациенти с хипертония и диабет тип 2, се дължи на проучвания, в които при необходимост ирбезартан е даван допълнително към други антихипертензивни агенти за достигане на определено кръвно налягане.

**Бъбречно увреждане:** Не се налага адаптиране на дозата. При пациенти на хемодиализа лечението може да започне с по-ниска начална доза /75 mg/

**Вътресъдова хиповолемия:** Намален вътресъдов обем или понижено ниво на натрий трябва да бъдат коригирани преди да започне приложението на Aprovel.

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

**Пациенти в напреднала възраст:** Въпреки, че при болни над 75-годишна възраст трябва да бъде назначена начална доза от 75 mg, обичайно адаптиране на дозата.



Деца: Безопасността и ефективността на Aprovel при деца не е установена.

#### 4.3 Противопоказания

Данни за свръхчувствителност към някоя от съставките /виж т.6.1/

Вторият и трети триместер на бременността (виж 4.6)

Кърмене (виж т.4.6)

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

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

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

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

**Хипертония и диабетна нефропатия:** терапевтичният ефект на ирбезартан върху сърдечно-съдовите и бъбречни инциденти се различава в отделните субгрупи при проучване проведено сред пациенти с бъбречно заболяване в напреднал стадий. Тези инциденти се повлияват по-слабо при жени и при хора от черната раса.

**Хиперкалиемия:** както и при други лекарствени средства, активни по отношение на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при лечение с Апровел, може да настъпи хиперкалиемия, най-вече при бъбречна недостатъчност, клинично значима протеинурия, в резултат на диабетна нефропатия, и/или сърдечна недостатъчност. При рискови пациенти, провеждащи лечение с Aprovel, се препоръчва редовно проследяване на серумната концентрация на калий /виж 4.5/

**Литий:** не се препоръчва комбинацията между Aprovel и литий (виж 4.5)

**Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:** както и при прием на други вазодилататори, така и при лечение с Aprovel, пациентите страдащи от стеноза на аортна или митрална клапа, както и от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия, трябва да се лекуват с повишено внимание.

**Първичен алдостеронизъм:** болни страдащи от първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, действащи посредством инхибиране на ренин-ангиотензиновата система, затова употребата на Aprovel не се препоръчва.

**Общи:** При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от действието на ренин-ангиотензин-алдостероновата система /напр. включително тежка застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии/, лечението с ангиотензин-конвертиращ ензим или с антагонисти на ангиотензин II, които действат върху тази система, е било свързано с остра хипотония.



азотемия, олигурия или по-рядко остра бъбречна недостатъчност. Както и при всички антихипертензивни средства, значителното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да предизвика инфаркт на миокарда или инсулт.

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

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

*Диуретици и други антихипертензивни средства:* Приложението на други антихипертензивни средства може да доведе до увеличаване на хипотензивния ефект на ирбезартан, но Argovel е бил прилаган без проблеми заедно с други антихипертензивни средства, като бета блокери, калциеви антагонисти с продължително действие и тиазидни диуретици. Предходно лечение с висока доза диуретици може да предизвика настъпване на хиповолемия и да увеличи риска от хипотония при начално лечение с Argovel /виж 4.4/

*Едновременно лечение с калий-съдържащи препарати и калий-съхраняващи диуретици:* Въз основа на натрупания клиничен опит от употреба на други лекарствени средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий, заместители на готварска сол, съдържащи калий или лекарствени средства, водещи до повишаване нивото на серумния калий /напр. хепарин/ и следователно не се препоръчва (виж 4.4).

*Литий* - съобщава се, че едновременната употреба на литий и АСЕ инхибитори води до обратимо повишаване на серумната концентрация на литий и поява на токсични ефекти. Подобни случаи с ирбезартан до сега са били докладвани много рядко. Следователно едновременната им употреба не се препоръчва /виж 4.4/ Ако тази комбинация е наложителна се препоръчва внимателно проследяване на серумните концентрации на литий.

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

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



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

При клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. При едновременното прилагане на ирбесартан и варфарин, не са наблюдавани значителни фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия, като варфарин се метаболизира от CYP2C9. Ефектите на индуктурите на CYP2C9 какъвто е рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременното приложение с ирбесартан.

#### 4.6 Употреба по време на бременност и кърмене

**Бременност:** виж 4.3 Противопоказания

Като предпазна мярка, ирбесартан не трябва да се използва през първия триместър на бременността. Пациентки, които планират да забременеят трябва предварително да преминат към подходящо алтернативно лечение. По време на втори и трети триместер, веществата действащи директно върху ренин-ангиотензин системата могат да увредят и дори да предизвикат смърт на плода. Следователно, ирбесартан е противопоказан през втория и трети триместър на бременността. В случай, че по време на лечението с препарата се установи бременност, то лечението с Aprovel трябва незабавно да се прекрати

**Кърмене:** Aprovel е противопоказан за употреба по време на кърмене. Не е изяснено, дали ирбесартан преминава в кърмата при хора. Препаратът е открит в кърма на плъхове (виж 4.3.).

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

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени събития

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

много често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ).

**Хипертония:** При плацебо-контролирани клинични изпитвания, с пациенти с хипертония общата честота на нежелани събития не се е различава в групите с ирбесартан (56.2%) и плацебо (56.5%) . Отпадане от проучването, поради появи на клинични или лабораторни нежелани събития, е било по-често при групите, третирани с плацебо (4.5%), отколкото при групи, лекувани с ирбесартан (3.3%). Честотата на нежеланите лекарствени събития не зависи от дозата (в препоръчаната дозировка), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При проведените плацебо-контролирани проучвания, при които 1965 пациенти са получавали ирбесартан, следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани:



Нарушения на нервната система:

Често: замаяност

Кардиологични нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Нечести: зачервявания

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Гастроинтестинални разстройства:

Често: гадене/повръщане

Нечести: диария, диспепсия/киселини

Репродуктивна система и млечни жлези:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи и нарушения, свързани с приема на медикамента:

Често: умора

Нечести: болка в гърдите

Лабораторни показатели:

Често: значително увеличение на плазмения креатин киназа се наблюдава често при (1.7%) от пациенти, лекувани с ирбезартан. Нито един от тези случаи не се свързват с клиничните прояви от страна на мускулноскелетната система.

Хипертония и диабетна нефропатия (виж 5.1): в допълнение към споменатите нежелани лекарствени реакции при хипертония, при пациенти с диабет, хипертония, микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са били докладвани случаи на ортостатична замаяност и ортостатична хипотония при 0.5 % от пациентите (тоест нечести). Тези случаи се срещат повече при пациенти лекувани с ирбезартан в сравнение с плацебо групата.

При пациенти с диабет, хипертония, хронична бъбречна недостатъчност и клинично значима протеинурия, при >2% от пациентите се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции, които се срещат повече при пациенти, лекувани с ирбезартан в сравнение с плацебо групата:

Нарушения на нервната система:

Често: Ортостатична замаяност

Съдови нарушения:

Често: Ортостатична хипотония

Мускулно-скелетна система, тъканни и костни нарушения:

Често: Мускулно-скелетни болки

Клинични наблюдения:

Хиперкалиемия се наблюдава по-често при пациенти с диабет и хипертония, лекувани с ирбезартан отколкото при плацебо групата. При пациенти с хипертония и диабет



микроалбинурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ( $\geq 5.5$  mEq/L) се наблюдава при 29.4% (много често) от пациентите в ирбезартан (300 mg) групата и при 22% от пациентите в плацебо групата. При пациенти с хипертония, диабет, хронична бъбречна недостатъчност и клинично значима протеинурия, хиперкалиемия ( $\geq 5.5$  mEq/L) се среща при 46.3% (тоест много често) от пациентите лекувани с ирбезартан и при 26 % от пациентите в плацебо групата. Наблюдава се понижаване нивото на хемоглобина (без клинична стойност) при 1.7% (тоест често) от пациентите с хипертония и диабетна нефропатия, лекувани с ирбезартан.

След пускането на ирбезартан на пазара, следните нежелани лекарствени реакции са били докладвани:

Нарушения на имунната система:

Рядко: подобно на други ангиотензин- II рецепторни антагонисти, редки случаи на появи на свръхчувствителност като обрив, сърбеж, ангиоедем са били наблюдавани.

Нарушения на нервната система:

Много рядко: главоболие

Нарушения на слуха и лабиринта:

Много рядко: шум в ушите

Гастроинтестинални нарушения:

Много рядко: нарушение във вкуса

Черен дроб и жлъчка:

Много рядко: нарушена чернодробна функция, хепатит

Мускулно-скелетни, тъканни и костни заболявания:

Много рядко: миалгия и артралгия

Нарушения на бъбречната функция и никочните пътища:

Много рядко: Нарушена бъбречна функция, включително изолирани случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (виж 4.4).

#### 4.9 Предозиране

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

#### 5. Фармакологични данни

##### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: ангиотензин - II антагонист.  
ATC код C09C A04.



Ирбезартан е мощен, активен при перорален прием, селективен антагонист на ангиотензин II рецепторите /AT1 подвид/.

**Начин на действие:** Очакваният ефект от приложението му е блокиране действията на ангиотензин II, медирани от AT1 рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм към ангиотензин-II /AT1/ рецепторите предизвиква повишаване на плазмените концентрации на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните концентрации на калий не се променят значително при самостоятелно приложение на ирбезартан в препоръчаните дози. Ирбезартан не инхибира АКЕ /киназа II/, ензим който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. За проява на активността на препарата не се изисква метаболитно активиране на ирбезартан.

#### **Клинични свойства:**

##### Хипертония

Ирбезартан понижава кръвното налягане и води до минимални промени на сърдечния пулс. Понижаването на кръвното налягане е дозозависимо при прием на препарата веднъж дневно с тенденция към достигане на плато при прием на дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно понижават кръвното налягане в легнало или седнало положение /24 часа след приема/ средно с 8-13 mmHg систола и 5-8 mmHg диастола повече отколкото при пациенти, приемащи плацебо.

Максимално понижаване на кръвното налягане се достига 3-6 часа след приема и антихипертензивното действие продължава поне 24 часа. На 24-ия час понижението на стойностите на кръвното налягане възлиза на 60-70% от съответния максимален отговор на диастолното и систолно налягане при употреба на препоръчаните дози.

Еднократният прием на 150 mg дневно води до отчитане на най-ниски стойности и средна стойност на отговор за 24 часа, подобно на същата доза, разделена на 2 приема.

Антихипертензивният ефект на Aprovel се проявява след 1-2 седмици, а максималният му ефект настъпва 4-6 седмици след започване на лечението.

Антихипертензивното действие се поддържа при продължително лечение. След преустановяване на лечението кръвното налягане постепенно се възвръща предишните си стойности.

Не се наблюдава 'rebound' хипертония.

Хипотензивните ефекти на ирбезартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти които не се контролират адекватно при самостоятелното приложение на ирбезартан, включването към терапията на ниска доза хидрохлоротиазид /12.5 mg веднъж дневно води до по-голямо понижаване на кръвното налягане при максимален спад с 7-10/3-6 mmHg /систола/диастола/.

Ефективността на Aprovel не се повлиява от възрастта и пола. Както и при другите лекарствени средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, пациентите от черната раса се повлияват в по-ниска степен от монотерапия с ирбезартан. При едновременно приложение на препарата с ниска доза хидрохлоротиазид /напр. 12.5 mg/дневно/, повлияването на пациентите от черната раса се доближава до това при бялата раса.

Не са отчетени клинично значими ефекти върху серумната концентрация на пикочна киселина или секрецията на пикочната киселина.



### Хипертония и диабетна нефропатия

Проучването "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбезартан забавя развитието на бъбречно заболяване при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично значима протеинурия. IDNT е двойно слъпо, контролирано проучване за изследване на заболеваемостта и смъртността, сравняващо Апровел, амлопидин и плацебо. При 1715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия  $\geq 900$  mg/дневно и серумен креатинин с нива от 1.0—3.0 mg/dl е изследван продължителният ефект (средно 2.6 години) на Апровел върху развитието на бъбречно заболяване и случаите, причиняващи смърт.

Пациентите започват със 75 mg и достигат до 300 mg Апровел, от 2.5 до 10 mg амлопидин, или плацебо. Пациентите и в трите групи получават от 2 до 4 антихипертензивни медикаменти (напр. диуретици, бета-блокери, алфа блокери) за достигане на кръвно налягане  $\leq 135/85$  mmHg или намаляване на систоличното налягане с 10 mmHg, при базови стойности от  $>160$  mmHg. Шейсет процента (60%) от пациентите в плацебо групата достигат до това кръвно налягане докато при ирбезартан и амлопидин групата тези проценти са респективно 76% и 78%. Ирбезартан значително намалява релативния риск при пациенти с висок серумен креатинин, терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease—ESRD) или смъртността. Около 33% от пациентите в ирбезартан групата достигат до горе-споменатите показатели сравнено с 39% и 41% при плацебо и амлопидин групите [20% редукция на релативния риск спрямо плацебо ( $p=0.024$ ) и 23% редукция на релативния риск спрямо амлопидин ( $p=0.006$ )].

При направения анализ на отделните показатели не се наблюдава влияние върху случаите, причиняващи смърт, но се наблюдава позитивна насока в редукцията на ESRD и значителна редукция на риска при пациенти с увеличен серумен креатинин.

Подгрупите, групирани по под, раса, възраст, продължителност на диабета, базови стойности на кръвното налягане, серумен креатинин и степен на екскреция на албумин бяха оценявани за терапевтичен ефект.

При подгрупите с жени и пациенти от черната раса, които представляват 32% и 26% от цялата изследвана популация, не се наблюдава благоприятен ефект, въпреки че интервала на достоверност не го изключва. Относно вторичните показатели (съредечно-съдови инциденти завършващи с или без смърт) не се наблюдава разлика сред трите изследвани групи в цялото проучване, въпреки увеличената честота на инфаркти на миокарда, завършващи без смърт при жени и намалената честота на инфаркти на миокарда, завършващи без смърт при мъже спрямо плацебо групата. Увеличена честота инфаркти на миокарда, завършващи без смърт и мозъчен удар са наблюдавани при жени в ирбезартан групата спрямо амлопидин групата.

Хоспитализацията на пациенти поради сърдечна недостатъчност е намалена в цялата популация. Не са намерени научни обяснения за тези резултати при жените.

Проучването IRMA2 ("Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus") показва, че ирбезартан 300 mg/дневно





прогресията към клинично значима протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA2 е плацебо-контролирано двойно-сляпо проучване за заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/day) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин  $\leq 1.5$  mg/dl при мъже и  $< 1.1$  mg/dl при жени). Проучването изследва продължителния ефект (2 години) на Апровел върху прогресията към клинично значима протеинурия (степен на екскреция на албумин чрез урината (UAER)  $>300$  mg/day и увеличаване на UAER най-малко с 30 % от базовите стойности). Измерените стойности на кръвното налягане са  $\leq 135/85$  mmHg. Прибавени са и антихипертензивни агенти (без ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропуридин калциеви блокери) за достигане на необходимо кръвно налягане. Докато при всички групи се достигат еднакви стойности на кръвното налягане, няколко пациенти в ирбезартан 300 mg групата (5.2%) спрямо плацебо (14.9%) или ирбезартан 150 mg групата (9.7%), достигат до клинично значима протеинурия, показвайки редукция на относителния риск със 70% спрямо плацебо групата ( $p=0.004$ ) при по-високата дозировка. Съпътстващото подобрене на степента на гломерулната филтрация (GFR) не се наблюдава през първите три месеца на лечението. Забавяне прогресията към клинично значима протеинурия се наблюдава най-рано на третия месец и продължава повече от 2 години. Регресията към нормоалбуминурия ( $<30$  mg/day) се среща по-често в групата на Апровел 300mg (34%) отколкото при плацебо групата (21%).

## 5.2 Фармакокинетични данни

След перорален прием ирбезартан се резорбира добре; абсолютната му бионаличност е приблизително 60-80% и не се влияе от едновременния прием на храна.

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

След перорално или интравенозно приложение на <sup>14</sup>C ирбезартан, 80-85% от радиоактивността на плазмата се дължи на непроменен ирбезартан. Ирбезартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкуронид и окисляване. Основният циркулиращ метаболит е ирбезартан глюкоронид /около 6%/. Проведените "ин-витро" проучвания показват, че ирбезартан се окислява главно от цитохром P450, ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 оказва минимален ефект.

Ирбезартан е с линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозови граници от 10-600 mg. При дози над 600 mg (двойно по-високи от максималната препоръчана доза) увеличението на пероралната резорбция е пропорционално, механизмът не е установен.

Максималните серумни концентрации се достигат 1.5-2 часа след перорален прием. Тоталният телесен и бъбречен клирънс са съответно 157 - 176 и 3 - 3.5 ml/min. Тоталният полуживот на ирбезартан е 11 - 15 часа. Равновесни плазмени концентрации се достигат 3 дни след началото на еднократен дневен прием.

Наблюдавано е ограничено кумулиране на ирбезартан  $<20\%$  в плазмата при многократно дозиране веднъж дневно. В едно от проведените проучвания са били отчетени малко по-високи плазмени концентрации на ирбезартан при жени с хипертония, без разлика във времето на полуелиминиране и кумулирането на ирбезартан. Не се налага адаптиране на дозата при жени. AUC и C<sub>max</sub> на ирбезартан са също по-високи при пациенти в напреднала възраст  $\geq 65$  години отколкото при по-млади пациенти /18-40 г/. Въпреки това, крайното



време на полу-елиминиране не е променено значително. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Ирбезартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на <sup>14</sup>C-ирбезартан около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината, като непроменен ирбезартан.

**Бъбречна недостатъчност:** При пациенти с бъбречна недостатъчност или на хемодиализа, фармакокинетичните показатели на ирбезартан не се променят значително. Ирбезартан не се отстранява чрез хемодиализа.

**Чернодробна недостатъчност:** При пациенти с лека до умерена степен на цироза фармакокинетичните показатели на ирбезартан не се променят значително. Не са проведени проучвания при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Няма доказателства за мутагенен, кластогенен или канцерогенен ефект.

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

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose 39 mg, Croscarmellose sodium 15 mg, Lactose monohydrate 30.75 mg, Magnesium stearate 3 mg, Colloidal hydrated silica 8.25, Pregelatinised maize starch 45 mg, Poloxamer 188 9 mg

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са установени

### 6.3 Срок на годност

3 години



**6.4 Специални условия за съхранение**

Да не се съхраняват при температура над 30°C.

Да се съхраняват в оригиналната опаковка.

**6.5 Данни за опаковката**

Апровел таблетки са опаковани в блистери от PVC/PVDC/алуминий, поставени в картонена кутия x 28, x 56, или x 98 таблетки.

**6.6 Указания за работа и употреба**

Няма специални указания

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

174 Avenue de France

F-75 013 Paris-France

**8. Регистрационен номер**

Per № 20000183

**10. Дата на последна редакция на текста**

Февруари 2005

