

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА  
 Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
 Към Рег. № 20160252  
 Разрешение № B6/MMP-58166  
 10-03-2022

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ирбек 150 mg таблетки  
 Irbec 150 mg tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (*irbesartan*).  
 Помощно вещество с известно действие: 30,8 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

Ирбек 150 mg таблетки са бели, цилиндрични, двойно изпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна, с диаметър 11 mm (приблизително). Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Ирбек е показан при възрастни:

- за лечение на есенциална хипертония.
- за лечение на бъбречно заболяване при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2, като част от терапията с антихипертензивни лекарствени продукти (вижте 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, със или без храна. Ирбек 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 (вижте точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

В частност, добавянето на диуретик като хидрохлоротиазид, е показало допълнителен ефект към този на Ирбек (вижте 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 Ирбек върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вижте точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Специални популации



***Бъбречно увреждане:***

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вижте точка 4.4).

***Чернодробно увреждане:***

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

***Старческа възраст:***

Въпреки че трябва да се обмисли започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага коригиране на дозата при лица в старческа възраст.

***Педиатрична популация:***

Безопасността и ефикасността на Ирбек при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

***Начин на приложение:***

Орално приложение

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към ирбесартан или към някое от помощните вещества, избоеени в точка 6.1.
- Втори и трети триместър на бременността (вижте точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Ирбек с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вижте точки 4.5 и 5.1).

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

**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.

**Реноваскуларна хипертония:**

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

**Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:**

В случай, че Ирбек се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Няма опит с приложението на ирбесартан при пациенти със скоросна бъбречна трансплантация.

**Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване:**

При направен анализ на проучване при пациенти с напреднало бъбречно заболяване е установено, че ефектите на Ирбек върху бъбречните и сърдечно-съдови събития са



еднородни във всички подгрупи. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вижте точка 5.1). Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS):

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 RAAS чрез комбинираната употреба на ACE 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.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Хиперкалиемия:

Както при другите лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Ирбек, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите в риск (вижте точка 4.5).

#### Хипогликемия:

Ирбек може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетици, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар; може да се наложи коригиране на дозата на инсулин или антидиабетици, когато е показано (вж. точка 4.5).

#### Литий:

Не се препоръчва комбинирането на литий и Ирбек (вижте 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 ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Ирбек.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите. Вероятно



поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин при чернокожата популация с хипертония (вижте точка 5.1).

#### Бременност:

Лечение с ангиотензин-II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вижте точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация: ирбесартан е проучен при педиатрични популации на възраст от 6 до 16 години, но настоящите данни са недостатъчни, за да подкрепят удължаване на употребата при деца, докато не станат налични допълнителни данни (вижте точки 4.8, 5.1 и 5.2).

#### Помощни вещества

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

Ирбек таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което означава по същество „без натрий“

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

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

#### Съдържащи алискирен продукти или ACE-инхибитори:

Данните от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) чрез комбинирана употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързано с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на едно средство действащо върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици:

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

#### Литий:

Докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и дигиталис 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 (вижте точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

#### Нестероидни противовъзпалителни средства:

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

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение 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 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не е докладвано значимо фармакокинетично взаимодействие, когато двете лекарства са били прилагани едновременно. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лечение с репаглинид (вж. точка 4.4).

#### 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 и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

#### Бременност:

Употребата на AIIARs по време на първия триместър на бременността не се препоръчва (вижте точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вижте точки 4.3 и 4.4).

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



Известно е, че експозицията на AIPRAs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вижте точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIPRAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIPRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вижте точки 4.3 и 4.4).

#### *Кърмене:*

Тъй като не е налична информация относно употребата на Ирбек по време на кърмене, Ирбек не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вижте точка 5.3).

#### *Фертилитет:*

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вижте точка 5.3).

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

Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе способността за шофиране и работа с машини. 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**

##### *Хипертония:*

В плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%). Преустановяване поради появата 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 препоръчителния дозов диапазон), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж 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, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (\*) отговарят на нежелани реакции, докладвани 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 ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Изброени са и нежеланите реакции, съобщени 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: замаяност, замаяване при изправяне\*

С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

**Нарушения на ухото и лабиринта:**

С неизвестна честота: тинитус

**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/киселини

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 съпроводена с повишени плазмени нива на креатинкиназата), мускулни крампи

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на недостатъчност при пациентите в риск (вижте 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 областта на гръдния кош

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 ( $\geq 5,5$  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 ( $\geq 5,5$  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 креатинкиназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония и напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина\*, което не е било клинично значимо.

Педиатрична популация:

В рандомизирано изпитване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции 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 изпитване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишаване на креатинина (6,5%) и повишени стойности на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 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 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 AT<sub>1</sub>) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT<sub>1</sub> рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT<sub>1</sub>) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира ACE (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

**Клинична ефикасност:**

**Хипертония**

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолено/диастолено) 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 съответните стойности на максимален отговор по отношение на диастоленото и систоленото налягане при препоръчителните дози. Еднократният дневен прием на 150 mg води до стойности на най-ниския и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на Ирбек 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 изходните стойности. Не е наблюдавана ребаунд хипертония.

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

Ефикасността на Ирбек не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, пациентите с хипертония от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлортиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този, постигнат при пациентите от бялата раса.

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

**Педиатрична популация**



Понижението на кръвното налягане при прицелни титрирани дози на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижение спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефикасност, най-ниската стойност на систолното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е била 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Коригираната средна промяна на най-ниската стойност 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 повишаване на SeSBP и SeDBP от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при тези на всички дози ирбесартан (вижте точка 4.2).

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

Клиничното изпитване на ирбесартан при диабетна нефропатия - "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на бъбречното заболяване при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойнослепо, контролирано изпитване върху заболеваемостта и смъртността, сравняващо Ирбек, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия  $\geq$  900 mg/ден и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, са оценени дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на Ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. 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 групи на лечение са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на предварително определената желана стойност на кръвното налягане от  $\leq$  135/85 mmHg или понижение на систолното налягане с 10 mmHg, ако изходната стойност е  $>$  160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тази таргетна стойност на кръвното налягане е постигната, като резултатите са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. В първичната комбинирана крайна точка ирбесартан значимо намалява относителния риск от удвояване на серумния креатинин, терминална бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан са постигнали първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [намаляване на относителния риск с 20% спрямо плацебо ( $p = 0,024$ ) и намаляване на относителния риск с 23% спрямо амлодипин ( $p = 0,006$ )]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху общата смъртност, за разлика от наблюдаваното намаляване на случаите с терминална бъбречна недостатъчност и значимо намаляване 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 доверителните интервали не го изключват. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи в общата популация въпреки, че е наблюдавана повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда при жените и понижена честота на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Повишаване на 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 в общата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.



Проучването за ефектите на ирбесартан върху микроалбуминурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 - "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на изявената протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойносляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин  $\leq 1,5$  mg/dl при мъжете и  $< 1,1$  mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на Ирбек върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на екскреция на албумин в урината (UAER)  $> 300$  mg/ден и повишаване на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената желана стойност на кръвното налягане е  $\leq 135/85$  mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи 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 изявената протеинурия, показвайки редукция на относителния риск със 70% 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%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

#### Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

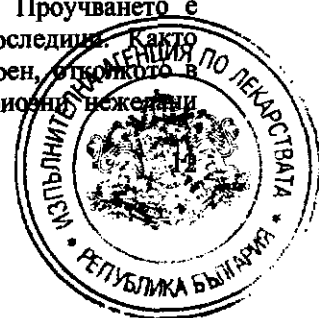
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на 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 и при ONTARGET, така и при ALTITUDE, резултатите 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: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на <sup>14</sup>C ирбесартан, 80-85% от циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

### Линейна / нелинейна кинетика

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчителна доза) е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията след перорално приложение; механизмът на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при схема с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C<sub>max</sub> на ирбесартан, също са малко по-високи при възрастни пациенти (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

### Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на <sup>14</sup>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.

### Педиатрична популация

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 C<sub>max</sub>, AUC и скоростта на клирънса 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.



#### *Бъбречно увреждане:*

При пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

#### *Чернодробно увреждане:*

При пациентите с лека до умерена цирроза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма данни за абнормна системна токсичност или токсичност по отношение на целевите органи при клинично значими дози. При неклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан ( $\geq 250$  mg/kg/дневно при плъхове и  $\geq 100$  mg/kg/дневно при маймуни от рода макак) е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит).

При много високи дози ( $\geq 500$  mg/kg/дневно) дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени от ирбесартан при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки (при плъхове, при  $\geq 90$  mg/kg/дневно и при маймуни от рода макак, при  $\geq 10$  mg/kg/дневно). Всички тези промени се считат за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози, приложението на ирбесартан при хора не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки.

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

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати, дори при перорални дози на ирбесартан, причиняващи известна токсичност при родителите (от 50 до 650 mg/kg/дневно), включително смърт при най-високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантатите или живите фетуси. Ирбесартан не засяга преживяемостта, развитието или репродуктивността на потомството. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци.

Ирбесартан се екскретира в млякото на плъхове с лактация.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза (E460(i))

Кроскармелоза натрий (E468)

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат (E470b)



Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Царевично нишесте  
Повидон К-29/32 (E-1201)  
Хидрогенирано рициново масло

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

3 години.

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

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

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

Нео Балканика ЕООД,  
ул. "Земляне" 35,  
1618 София,  
България

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20100252

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

Дата на първо разрешаване: 19 април 2010 г.  
Дата на последно подновяване:

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

02/2022

