

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ИРБЕСАРТАН АКОРД 300 mg филмирани таблетки  
IRBESARTAN ACCORD 300 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (*irbesartan*).

Помощно вещество с известно действие: 101,44 mg лактоза монохидрат на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла, овална, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно изображение „I 300“ от едната страна и гладка от другата.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Ирбесартан е показан при възрастни за лечение на есенциална хипертония.

Той също така е показан за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2, като част от терапията с антихипертензивни лекарствени продукти (вижте точка 5.1).

Ирбесартан може да бъде използван самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства (вижте точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Ирбесартан може да бъде използван самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства (вижте точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, със или без храна. Ирбесартан таблетки 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 лечение 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. (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 ирбесартан върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е основан на проучвания, при които ирбесартан е използван в допълнение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вижте точка 5.1).

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	20110601
Разрешение № .....	BG/MK/MP-49374
Одобрение № .....	24-01-2019



#### Специални популации

**Увредена бъбречна функция:** 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 на хемодиализа (вижте точка 4.4).

**Намален вътресъдов обем:** Намаленият вътресъдов обем и/или недостиг на натрий трябва да се коригира преди прилагането на ирбесартан.

**Увредена чернодробна функция:** Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция. Няма клиничен опит при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция.

**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.

**Педиатрична популация:** безопасността и ефикасността на ирбесартан при деца на възраст от 0 до 18 години не е установена. Наличните до момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да се направят препоръки за дозиране.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

### 4.3 Противопоказания.

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (вижте точки 4.4 и 4.6).

Съвместното приложение на ирбесартан 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 таблетки.

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

**Увреждане на бъбречната функция и бъбречна трансплантация:** Когато ирбесартан таблетки се прилагат при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинин, в случай на лошо бъбречно функциониране. Няма опит с приложението на ирбесартан при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

**Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване:** ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдовите нежелани 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. (вижте точка 5.1)

**Хиперкалиемия:** Както при другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с ирбесартан, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабета, нефропатия и/или



сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск. (вижте точка 4.5)

**Литий:** не се препоръчва комбинирането на литий и ирбесартан (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 системи ренин-ангиотензин. Ето защо употребата на ирбесартан таблетки не се препоръчва.

**Общи предупреждения:** При пациенти, чиито васкуларен тонус и бъбречна функция зависят главно от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (т.е. пациенти с тежко конгестивно сърдечно заболяване или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечение с ангиотензин конвертиращи ензимни инхибитори или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, които засягат тази система се е свързвало с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Както при всеки антихипертензивен агент, бързото намаляване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично кардиоваскуларно заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Както се наблюдава при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите антагонисти на ангиотензина са очевидно по-малко ефективни при намаляването на кръвното налягане при чернокожи отколкото при бели, вероятно поради по-голямата честота на ниски ренинови нива сред чернокожото население (вижте точка 5.1).

**Бременност:** Ангиотензин рецепторни антагонисти II (АРАII) не трябва да се употребяват по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АРАII 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 АРАII трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение (вижте точки 4.3 и 4.6).

**Педиатрична популация:** Ирбесартан е бил проучван при педиатрични пациенти на възраст между 6 и 16 години, но настоящите данни са недостатъчни, за да подкрепят употребата при деца под 16 годишна възраст, докато няма налице допълнителни данни (вижте точки 4.8, 5.1 и 5.2)

#### **Двойно блокиране на ренин-ангиотензин--алдостероновата система (РААС)**

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

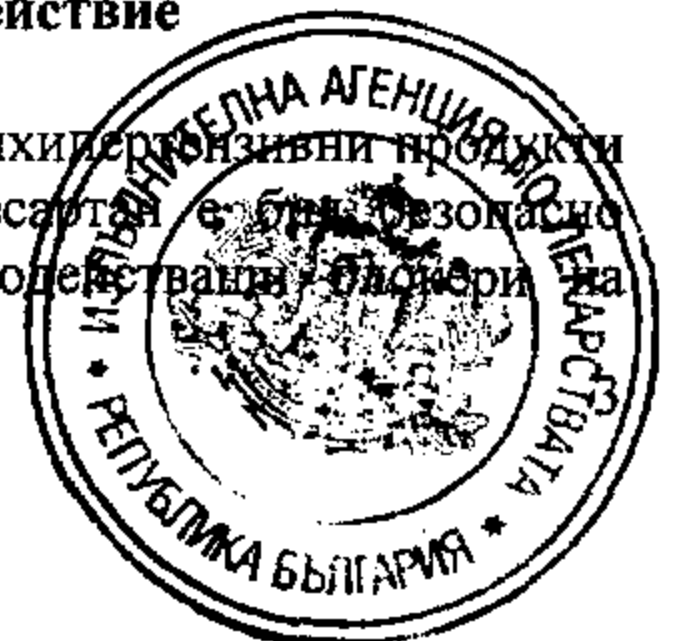
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

**Лактоза:** Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени ензимни дефекти, като непоносимост към галактоза, наследствен лактазен дефицит (Lapp lactase) или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

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

**Диуретици и други антихипертензивни лекарствени продукти:** Други антихипертензивни продукти могат да повишат хипотензивните ефекти ирбесартан; въпреки това, ирбесартан е била безопасно прилаган с други антихипертензивни лекарства, като бета-блокери, дългодействащи блокери



калциевите канали и тиазидни диуретици. Предишно лечение с висока доза диуретици може да доведе до намален вътресъдов обем и риск от хипотония, когато се започва терапия с ирбесартан таблетки. (вижте точка 4.4).

**Калиеви добавки и калий съхраняващи диуретици:** въз основа на опита при използването на други лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин системата, едновременната употреба на калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, които съдържат калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий (напр. хепарин) могат да доведат до повишаване на серумния калий и съответно не се препоръчват (вж. точка 4.4).

**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 (вижте точка 4.4). Ако тази комбинация е категорично необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

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

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II 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 хидрохлортиазид. Ирбесартан се метаболизира главно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при съвместното приложение на ирбесартан с варфарин, активно вещество, което се метаболизира чрез CYP2C9. Не са проучени ефектите на индукторите на CYP2C9 върху фармакокинетиката на ирбесартан (като рифампицин). Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при съвместно приложение с ирбесартан.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

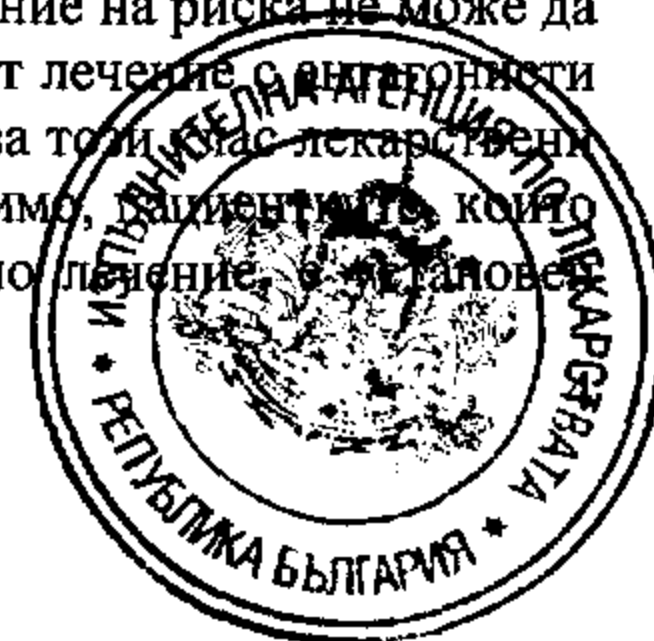
#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### **Бременност:**

Употребата на антагонисти на рецепторите за ангиотензин II не се препоръчва по време на първия триместър от бременността (вижте точка 4.4).

Употребата на антагонисти на рецепторите за ангиотензин II е противопоказана и по време на 2-ия и 3-ия триместър от бременността (вижте точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са категорични; но леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска от лечение с антагонисти на рецепторите за ангиотензин II (АРАII), подобен риск може да съществува и за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаване на лечението е АРАII не е крайно необходимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение.



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

Експозицията на АРАII по време на втория и третия триместър може да предизвикат фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия). (Вижте точка 5.3).

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

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

#### **Кърмене:**

Тъй като не е налична информация относно употребата време на кърмене, ирбесартан не се препоръчва, като 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 5.3).

#### **Фертилитет:**

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третираните плъхове и тяхното потомство до дозови нива, предизвикващи появата на първите признаци на токсичност при родителите (вижте точка 5.3).

#### **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, които могат да се появят по време на лечение.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

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 порядко 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.

Честотите на представените по-долу нежелани реакции са определени при използване на следната класификация: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести; ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); 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.



Нежеланите реакции, докладвани допълнително от пост-маркетинговия опит също са изброени. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

*Нарушения на кръвта и лимфната система:*

С неизвестна честота: Тромбоцитопения

*Нарушения на имунната система:*

С неизвестна честота: Реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария

*Нарушения на метаболизма и храненето:*

С неизвестна честота: Хиперкалиемия

*Нарушения на нервната система:*

Чести: Замаяност, ортостатична замаяност\*

С неизвестна честота: Световъртеж, главоболие

*Нарушения на ухото и лабиринта:*

С неизвестна честота: Тинитус

*Сърдечни нарушения:*

Нечести: Тахикардия

*Съдови нарушения:*

Чести: Ортостатична хипотензия\*

Нечести: Зачервяване

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Нечести: Кашлица

*Гастроинтестинални нарушения:*

Чести: Гадене/повръщане

Нечести: Диария, диспепсия/киселини

С неизвестна честота: 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 мускулоскелетната система и съединителната тъкан:*

Чести: Болки в опорно-двигателния апарат\*

С неизвестна честота: Артралгия, миалгия (в някои случаи е свързано ппс по-високото ниво на креатин-киназата в плазмата), мускулни крампи

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

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

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:*

Нечести: Сексуална дисфункция

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Чести: Умора

Нечести: Болка в в 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 (над 5,5 mmol/l) се наблюдава при 29,4% от пациентите в групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите в групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и значима протеинурия, хиперкалиемия ( $\geq 5,5$  mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите в групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите в групата на плацебо.

**Чести:**

Значително увеличение на плазмената креатин-киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един случай от тези не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни нежелани събития.

При 1,7% от пациентите с хипертония и напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина\*, което не е клинично значимо.

**Педиатрична популация:**

В рандомизирано проучване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции, по време на 3-седмичната двойносляпа 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 СК при 2% от децата.

**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, приемащи 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 таблетки. Пациентът трябва да бъдат 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 C09CA 04.

**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 рецепторите за ангиотензин-II (AT<sub>1</sub>) 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 препоръчаните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (киназа-II), ензим, който генерира ангиотензин-II 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 дозозависимо при еднократен 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 (т.е. 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече в сравнение с плацебо.

Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. След 24 часа понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответния максимален отговор по отношение на диастоличното и систоличното налягане, при употреба в препоръчаната доза. Еднократният дневен прием на 150 mg води до най-ниска стойност и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на ирбесартан таблетки се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към предишните си стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония.

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

Ефикасността на ирбесартан таблетки 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.

#### Педиатрична популация

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 хипертония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония) за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период средното понижението спрямо изходното при първичната крайна точка на ефикасността, най-ниската стойност на систоличното 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 диастоличното 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 (вижте 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 изпитване, сравняващо заболяемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан таблетки, амлодипин и плацебо. При 1715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия  $\geq 900$  mg/ден и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, е осъден в дългосрочният





ефект (средно 2.6 години) на ирбесартан таблетки върху прогресирането на бъбречното заболяване и смъртност поради всякаква причина. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза ирбесартан таблетки, от 2.5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички терапевтични групи са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр. диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на желаното кръвно налягане от  $\leq 135/85$  mmHg или 10 mmHg понижение на систолното налягане спрямо изходните стойности  $>160$  mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тези стойности на кръвното налягане са постигнати, като резултатите са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. Ирбесартан значително редуцира относителния риск при първичната съставна крайна точка от удвояване на серумния креатинин, терминална бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан достигат критериите на първичната съставна 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 смъртността поради всякаква причина, 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, давността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и екскреция 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 наблюдавано повишаване на 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. 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 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 до значима протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е контролирано с плацебо, двойносляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациента с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/дневно) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин) под 1,5 mg/dl при мъжете и под 1,1 mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти на (2 години) на ирбесартан таблетки върху прогресията / клинично значима протеинурия (степен на отделяне на албумин в урината (UAER) над 300 mg/дневно и повишение на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената цел по отношение на кръвното налягане е била достигане на стойности под 135/85 mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, антагонисти за рецепторите на ангиотензин II и дихидропиридинови блокери на калциевите канали) 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 първичната крайна точка по отношение на изявена протеинурия, показвайки 70% редукция на относителния риск спрямо плацебо ( $p = 0,0004$ ), при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия (под 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на ирбесартан 300 mg таблетки (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

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 блокатор.



ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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. 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 маркиран <sup>14</sup>C ирбесартан, 80-85% от плазмената радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензима CYP3A4 има съвсем малък ефект.

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозов обхват от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчвана доза) е наблюдавана по-малка от пропорционалната абсорбция; механизма на това не е известен. Най-големите концентрации на плазма се получават 1,5-2 часа след пероралното приложение. Тоталният телесен и ренален клирънс е съответно 157 -176 и 3-3,5 ml/min. Времето на полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. Ограничено натрупване на ирбесартан (под 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<sub>max</sub> на ирбесартан са били по-високи при пациенти в старческа възраст (≥65 години), отколкото тези на млади пациенти (18-40 години). Въпреки това терминалният полуживот не е променен значително. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

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

След перорално или интравенозно приложение на маркиран <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 и продължение на 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  $C_{max}$ , AUC и скоростта на отделяне са сравними с тези наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено акумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Увреждане на бъбречната функция: При пациентите с увреждане на бъбречната функция или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

Увреждане на чернодробната функция: При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не са променени значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за аномална системна токсичност или токсичност по отношение на таргетните органи при прием на обичайните за клиничната практика дози. По време на неклиничните проучвания върху безопасността, приемът на високи дози ирбесартан (над 250 mg/kg/дневно при плъхове и над 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 (над 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 юкстрагломерулни клетки (при плъхове при над 90 mg/kg/дневно и при маймуни макак при над 10 mg/kg/дневно). Всички тези промени са определени като резултат от фармакологичното действие на ирбесартан. В терапевтични дози приложението на ирбесартан при хора не води до значима хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломерулните клетки

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

В проучванията при мъжки и женски плъхове, фертилитетът и репродуктивните способности у родителите не са засегнати, дори при перорални дози ирбесартан, причиняващи токсичност, включително и смърт при най-високата доза (от 50 до 650 mg/kg/дневно). Няма значимо въздействие върху броя на жълтите тела, импланта или живите фетуси. Ирбесартан не повлиява преживяемостта, развитието или възпроизвеждането на потомството. Проучванията при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива при плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на кърмещи плъхове.

Проучванията с ирбесартан при животни 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

*Ядро на таблетката*

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий (E468)

Микрокристална целулоза (E460)

Хипромелоза Е5 (E464)

Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

Магнезиев стеарат (E572)



Филмово покритие  
Хипромелоза Е5 (Е464)  
Макрогол 400  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид (Е171)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

PVC/PVDC/Алуминиеви блистери. Опаковки от 8,14, 28, 30, 56, 64, 90 или 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Warszawa, Mazowieckie,  
Полша

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

Reg.№ 20110601

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

Дата на първо разрешаване:11.10.2011 г.  
Дата на последно подновяване: 24.04.2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември 2018 г.

