

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА  
Файлове за регистрация на продукта - Приложение 1  
Мъл. Раз. № 20110194/95  
Регистрационен № BG/ММ/МР-5948/2  
06-07-2022

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ирбесо 150 mg филмирани таблетки  
Irbesso 150 mg film-coated tablets

Ирбесо 300 mg филмирани таблетки  
Irbesso 300 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Ирбесо 150 mg съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan).

Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 26 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Ирбесо 300 mg съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan).

Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 52 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Ирбесо 150 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, продълговати, двойноизпъкнали, с делителна черта и означение "G" от едната страна и гладки от другата.

Ирбесо 300 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, продълговати, двойно изпъкнали, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ирбесартан е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Той също е показан за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2, като част от лечението с антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, със или без храна. Ирбесо 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 (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на ирбесартан (вж. т. 4.5).

При пациенти с хипертония и диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитаната поддържаща доза за лечението на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на ирбесартан 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 желаното кръвно налягане (вж. точка 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. (вж. 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 хора в старческа възраст.

##### *Педиатрични пациенти*

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

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

#### **4.3 Противопоказания**

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

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

Едновременната употреба на Ирбесо 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>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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



**Намален втресъдов обем:** симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да възникне при пациенти с недостатъчен втресъдов 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 Ирбесо.

**Реноваскуларна хипертония:** съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай че пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Въпреки че това не е документирано при ирбесартан, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин II-рецепторните антагонисти.

**Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:** в случай, че ирбесартан 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 скорозна 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 ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдовите събития не са еднородни във всички подгрупи. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и при индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

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

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

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

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

**Хиперкалиемия:** както при други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с ирбесартан, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протсинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

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

**Литий:** не се препоръчва комбинирането на ирбесартан и литий (вж. точка 4.5).

**Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:** както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите, страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

**Първичен алдостеронизъм:** пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, употребата на Ирбесо не се препоръчва.



**Общи:** при пациенти, чиито 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-конвертиращ ензим (АСЕ) или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. 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 (вж. 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 (вж. точки 4.3 и 4.6).

**Педиатрични пациенти:** ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употреба и при деца, до получаване на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

#### **Помощни вещества**

**Лактоза:** този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **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, ирбесартан 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 Ирбесо (вж. точка 4.4).

#### **Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ-инхибитори:**

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действашо върху РААС (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 калий (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).



**Литий:** докладвано е, 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 (виж т. 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 НСПВС], 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 напреднала 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 с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на репаглинид (вж. точка 4.4).

**Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан:** при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлортиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значителни 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 едновременното приложение с ирбесартан.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. 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 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 (AIIIRAs), 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 AIIIRAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

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



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

Новородени, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Тъй като не е налична информация относно употребата на ирбесартан по време на кърмене, Ирбесо 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 пълхове показват екскреция на ирбесартан или на неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

#### Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани пълхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. 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 на 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**

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

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечести), 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 нежелани реакции, е определена както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ ). При всяко групиране от честота, 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, замайване при изправяне\*  
С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония\*  
Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане  
Нечести: диария, диспепсия/стомашни киселини  
С неизвестна честота: нарушение във вкуса

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 стойности на креатинкиназата), мускулни крампи





Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота:                   нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на репродуктивната система и гърдата:

Нечести:                                   сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести:                                   умора

Нечести:                                 болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести:                           Хиперкалиемия\* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациентите с диабет и хипертония с микроалбминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ( $\geq 5,5$  mEq/l) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациентите 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 се наблюдава 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 с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижение на хемоглобина\*, което не е било клинично значимо.

Педиатрична популация

При 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 креатинкиназата при 2% от децата, приемащи лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата.  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
тел: +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 показвал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви на предозиране се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и поява 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 предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II-антагонисти, самостоятелно.

АТС код: 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 самостоятелно приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също така разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

#### Клинична ефективност

##### *Хипертония*

Ирбесартан понижавал кръвното налягане при минимални промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием, 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 изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mmHg (систолено/диастолено) повече, в сравнение с плацебо.

Максималното 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 препоръчаните 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 ирбесартан се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към изходните 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 самостоятелно приложение на ирбесартан, води добавянето на ниска доза хидрохлортиазид (12,5 mg) към еднократният прием на ирбесартан, води



до допълнително понижаване на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mmHg (систолично/диастолично), спрямо плацебо.

Ефективността на Ирбесо не се повлиява от възрастта и 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 пациенти 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 пикочна киселина с урината.

#### *Педиатрична популация*

Понижаването 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 понижаване спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефективност, най-ниската стойност на систоличното 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 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 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 всички дози ирбесартан (виж т. 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 заболяемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, 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 и 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета-блокери, алфа-блокери), за постигане на предварително определена желана стойност на кръвното налягане  $\leq 135/85$  mmHg или понижаване на систоличното налягане с 10 mmHg, ако изходната стойност е била  $> 160$  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 инциденти, 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 тази от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализацията 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 микроалбуминурия 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 двойнослепо 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 мъже и  $<$  1,1 mg/dl при жени). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на ирбесартан върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на екскреция на албумин в урината (UAER)  $>$  300mg/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 антагонисти) 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 изявена 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. Забавянето 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/ден) е наблюдавана по-често при групата на ирбесартан 300 mg (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

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

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

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



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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на  $^{14}\text{C}$  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 (приблизително 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450, ензим CYP2C9, изоензимът CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

### Линейност/нелинейност

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 препоръчвана доза), е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията след перорално приложение; механизмът на това не е известен. Пиковите плазмени концентрации се достигат за 1,5-2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънси е 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  $C_{max}$  за ирбесартан, също са малко по-високи при по-възрастни пациенти ( $\geq 65$  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 жлъчните, така и чрез бъбречните. След перорално или интравенозно приложение на  $^{14}\text{C}$  ирбесартан, около 20% от радиоактивността



се установява в урината, а останалата част 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 сравнение на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, 9 деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че  $C_{max}$ , 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 пациенти 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 пациенти с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително.

Не са проведени 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 довело до понижаване 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 юкстагломеруларните 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 юкстагломерулните 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 потомство. Проучванията при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на лактиращи плъхове.

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



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза (E460)  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Полоксамер 188  
Нишесте, прежелатинизирано  
Магнезиев стеарат (E572)

#### Филмово покритие

Хидроксипропил целулоза (E463)  
Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

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

Всяка опаковка Ирбесо 150 mg филмирани таблетки съдържа 3 PVC/PVDC/Al блистера по 10 филмирани таблетки с листовка за пациента.

Всяка опаковка Ирбесо 300 mg филмирани таблетки съдържа 3 PVC/PVDC/Al блистера по 10 филмирани таблетки с листовка за пациента.

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

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

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

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул. “Г. М. Димитров” № 1, гр. София 1172, България  
тел.: + 359 2 962 54 54  
факс: + 359 2 960 37 03  
e-mail: info@tchaikapharma.com

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

Ирбесо 150 mg филмирани таблетки – 20110194



Ирбесо 300 mg филмирани таблетки – 20110195

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

Ирбесо 150 mg филмирани таблетки – 29.03.2011  
Ирбесо 300 mg филмирани таблетки – 29.03.2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май, 2022

