# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 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.

# 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 две равни дози.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Лечение на бъбречно заболяване при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 като част от антихипертензивния терапевтичен режим (вж. точки 4.3,4.4,4.5 и 5.1).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно със или без храна. Дневна доза от 150 mg ирбесартан обикновено осигурява по-добър 24-часов контрол на кръвното налягане, в сравнение с доза от 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/дневно, дозата на ирбесартан може да бъде повишена до 300 mg/дневно или към терапията може да се добави друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). По-специално е доказано, че добавянето на диуретик, напр. хидрохлоротиазид, има адитивен ефект към ирбесартан (вж. т 4.5).

При пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 терапията трябва да започне със 150mg ирбесартан веднъж дневно и да се титрира до 300 mg веднъж дневно, която e предпочитаната поддържаща доза за лечение на бъбречно заболяване.

Показан е благоприятен ефект на ирбесартан върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2, в проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнение към терапията с други антихипертензивни средства при необходимост от достигане на нормално кръвно налягане (вж. точка 4.3,4.4,4.5 и 5.1).

*Бъбречно увреждане:* не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Трябва да се има предвид, че при пациенти на хемодиализа, препоръчителната начална доза е по-ниска (75 mg)(вж. точка 4,4).

*Чернодробно увреждане:* не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждено. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

*Пациенти в старческа възраст:* Въпреки че при пациенти над 75-годишна възраст трябва да се обмисли начална доза от 75 mg, обикновено не се налага коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

*Педиатрични пациенти:* Не е установена безопасността и ефикасността на ирбесартан при деца на възраст от 0 до 18 години. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръка за дозировката не може да бъде направена.

## 4.3. Противопоказания

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

Втори и трети триместьр 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 m2) (вж. 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 понижен вътресъдов обем и/или понижено ниво на натрий в резултат на интензивно лечение с диуретици, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да се коригират преди започване на терапия с Ирбесо.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от настъпване на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай че пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени средства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Въпреки че това не е документирано при лечение с ирбесартан, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин И-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 креатинин. Няма опит с приложението на ирбесартан при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертензивни пациенти със захарен 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 благоприятаен ефект при жените и при лицата 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-рецеяторни 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-ангиогензин- алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с ирбесартан, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумната концентрация на калий при пациентите в риск (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 вазодилатори, се изисква повишено внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната и митралната клапа, както и от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата- алдостероновата система. Затова 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 застойна сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ) или с ангиотензин-II рецепторни антагонисти, които повлияват тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или по-рядко с 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 предизвика инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широкото разпространение на ниско ниво на ренин при пациенти от черната раса с хипертония (вж. точка 5.1).

Бременност: антагонисти на ангиотензин-II рецептори (AIIRAs) не трябва да се приемат по време на бременност. Освен в случаите, когато терапията с AIIRAs се счита за крайно необходима, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия, която има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, терапията с AIIRAs трябва да се прекрати незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точка 4.3 и 4.6).

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галакгозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не бива да приемат това лекарство.

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

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

Диуретици и други антихипертензивни средства: приложението на други антихипертензивни средства може да повиши хипотензивния ефект на ирбесартан, въпреки това ирбесартан е бил прилаган безопасно едновременно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, калциеви антагонисти с продължително действие и тиазидни диуретици. Предходно лечение с висока доза диуретици може да доведе до настъпване на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с Ирбесо (вж. точка 4.4).

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

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 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).

Калиеви добавки и калий-съхраняваши диуретици: въз основа на опита от употреба на други лекарствени средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата-алдостероновата система, едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени средства, водещи до повишаване нивото на серумния калий (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е, че едновременната употреба на литий и АСЕ инхибитори води до обратимо повишаване на серумната концентрация на литий и до поява на токсични ефекти. Подобни ефекти са докладвани и при ирбесатан макар и много рядко. Затова тази комбинация не се препоръчва (виж т. 4.4). Ако комбинацията е наложителна, трябва да се прилага при внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства: при едновременната употреба на на ангиотензин-II рецепторни антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства [като селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС], може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект. Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин-П рецепторни антагонисти и НСПВС може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност, и от увеличаване нивото на серумния калий, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите следва да бъдат хидратирани адекватно и трябва да се проследява с повишено внимание бъбречната функция, като започне комбинираното лечение и периодично след това.

Допълнителна информация за взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлортиазид. Ирбесартан се метаболизира главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. При едновременното прилагане на ирбесартан и варфарин (лекарствен продукт, който се метаболизира чрез CYP2C9) не са наблюдавани значителни фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия. Ефектите на индукторите на CYP2C9 (като рифамицин) върху фармакокинетиката на ирбесартан не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременното приложение на ирбесартан.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

|  |
| --- |
| Употребата на AIIRAs не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIRAs е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4). |

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след прилагане на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са били убедителни, но не може да се изключи повишение на риска, макар и слабо. Докато няма данни от контролирано епидемиологично изследване на риска от терапия с AIIRAs, подобни рискове може да съществуват за този клас лекарства. Освен в случаите, когато продължаването на терапията с AIIRAs се счита за крайно необходимо, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на терапия с алтернативни антихипертензивни препарати, които са с установена безопасност по време на бременността. При установяване на бременност, терапията с AIIRAs трябва да се прекрати незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия при необходимост.

Подлагането на терапия с AIIRAs по време на втория и третия триместър е известно, че предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на AIIRAs е настъпила след втория триместър на бременността, се препоръчва наблюдение на бъбречната функция и черепа на фетуса с ултразвук.

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

### Кърмене

Тъй като няма информация относно употребата на ирбесартан по време на кърмене, Ирбесо не се препоръчва за употреба от кърмачки и е за предпочитане да се премине на алтернативна терапия с продукт, който има по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в човешкото мляко. Налични фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват екскреция на ирбесартан или на неговите метаболити в млякото (за подробности вижте точка 5.3).

### Фертилитет:

Ирбесартан не оказва ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство до нивата на дози, предизвикващи появата на първите признаци на токсичност при родителя (вж. точка 5.3).

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

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните му свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе на тези способности. Шофиращите и работещите с машини трябва да имат предвид, че може да се появят световъртеж и отпадналост по време на лечението.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани клинични изпитвания върху пациенти с хипертония общата честота на нежелани лекарствени реакции не се различава между групите на ирбесартан (56,2%) и плацебо (56,5%). Отпадане от проучването поради клинични или лабораторни нежелани реакции се наблюдава по-рядко в групата на третирани с ирбесартан пациенти (3,3%), отколкото в групата пациенти, третирани с плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите лекарствени реакции не е свързана с дозата (в препоръчвания дозов диапазон), пола, възрастта или продължителността на лечението.

При диабетици с хипертония и микроалбуминурия и с нормална бъбречна функция има съобщения за ортостатично замайване и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечести), но повече отколкото при плацебо.

Следният списък представя нежеланите лекарствени реакции, които са докладвани при плацебо-контролирани проучвания, при които 1965 пациенти са лекувани с ирбесартан. Отбелязаните със звезда (\*) нежелани лекарствени реакции са съобщени допълнително при > 2% от диабетно болни с хипертония, които страдат от хронична бъбречна

недостатъчност и значителна протеинурия и са повече от тези при плацебо.

Честотата на нежеланите реакции, представена по-долу, се определя по следния начин:

Много чести (≥ 1/10);

Чести (≥1/100 до < 1/10);

Нечести (≥1/1000 до < 1/100);

Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000);

Много редки (<1/10 000).

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброени са също нежелани реакции, докладвани допълнително от постмаркетингов опит. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

*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: световъртеж, замаяност при изправяне\*

С неизвестна честота: вертиго, 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: дисгуезия

*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 е свързана с повишени

плазмени стойности на креатинкиназата), мускулни спазми

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

С неизвестна честота: увредена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна

недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.4)

*Нарушения на репродуктивната система и гърдата*

Нечести: сексуална дисфункция

*Обши нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Чести: умора

Нечести: болка в гърдите

*Изследвания*

Много чести: Хиперкалиемия\* се проявява много по-често при диабетици,

лекувани с ирбесартан, отколкото с плацебо. При диабетици с хипертония и микроалбуминурия с нормална бъбречна функция, хиперкалиемия (≥ 5,5 mEq/l) настъпва при 29,4% от пациентите в групата на ирбесартан 300 mg и 22% от пациентите в групата на плацебо. При диабетици с хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия (≥ 5,5 mEq/l) настъпва при 46,3% от пациентите в групата на плацебо. Значително повишение в плазмената креатинкиназа се наблюдава често (1,7%) при пациенти, лекувани с ирбесартан. Повишението не се свързва с клинично значими мускулно-скелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, се наблюдава понижение на хемоглобина\*, което не е клинично значимо.

**Педиатрична популация**

При рандомизирано клинично проучване на 318 хипертензивни деца и юноши на възраст между 6 и 16 години, следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при 3-седмична двойно-сляпа фаза на проучването: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замайване (1,9%), кашлица (0,9%). През 26-седмичния открит период на това изпитване най-често наблюдаваните лабораторни отклонения са увеличение на креатинина (6,5%) и повишени стойности на креатинкиназата при 2% от лекуваните деца.

**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 националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

**Контакти:**

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул., Дамян Груев” № 8

1303 София,

България

тел: +359 2 8903417

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

## 4.9. Предозиране

### Симптоми

Опитът при възрастни, приемащи дози до 900 mg дневно, за 8 седмици, не показва токсичност. Най-вероятните прояви на предозиране са хипотония и тахикардия; в резултат на предозиране може да настъпи брадикардия.

### Лечение

Няма конкретна информация за лечение при предозиране на ирбесартан. Състоянието на пациента трябва да се следи внимателно и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. При лечението на предозиране може да се използва и активен въглен. Ирбесартан не може да се отстрани чрез хемодиализа.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин П-антагонисти, самостоятелно.

АТС код: С09С А04.

Механизъм на действие:

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин - II рецепторен (тип AT1) антагонист. Той блокира цялостното действие на ангиотензин И, медиирано от AT1-рецептора, независимо от източника или пътя на синтеза на ангиотензин II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин II (AT1) рецептори предизвиква повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин II, както и понижаване на плазмените концентрации на алдостерон. Серумните нива на калий не се влияят значително от ирбесартан, приложен самостоятелно в препоръчваните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза II) - ензим, генериращ ангиотензин II, и също така разгражда брадикинина до неактивни метаболити.

Ирбесартан не изисква метаболитно активиране, за да прояви своята дейност.

Клинична ефективност:

*Хипертония*

Ирбесартан понижава кръвното налягане с минимални промени в сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е дозозависимо при еднократен дневан прием, с тенденция към достигане на плато при прием на дози над 300 mg. Дози от 150 до 300 mg веднъж дневно понижават кръвното налягане в легнало или седнало положение в продължение на 24 часа следприема със средно с 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече отколкот при пациенти приемащи плацебо.

Максималното понижение на кръвното налягане се достига 3-6 часа след прима а антихипертензивният ефект се поддържа най-малко 24 часа. След 24 часа понижението на стойностите на кръвното налягане е 60-70% от съответния максимален отговор по отношение на диастоличното и систоличното налягане в препоръчваните дози.

Еднократният дневен прием на 150 mg води до постигане на най-ниски стойности и среден 24- часов отговор сходен с този при прилагане на същата обща доза, разделена на два отделни приема.

Антихипертензивният ефект на ирбесартан се проявява след 1-2 седмици, като максимален ефект се достига 4-6 седмици след началото на терапията. Антихипертензивният ефект се поддържа по време на продължителна терапия. След прекратяване на терапията, кръвното налягане постепенно се връща към изходните стойности. Не се наблюдава ’’rebound’\* хипертония.

Хипотензивният ефект на ирбесартан и тиазидните диуретици е адитивен. При пациенти, които не постигат достатъчен контрол само с прием на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлортиазид (12,5 mg) към ирбесартан веднъж дневно води до допълнително понижение на кръвното налягане от 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично) спрямо плацебо.

Ефективността на Ирбесо не се повлиява от възрастта и пола. Както и при другите лекарствени средства, действащи върху системата ренин-ангиотензин, пациентите с хипертония от черната раса показват значително по-нисък отговор на монотерапия с ирбесартан.

При едновременно приложение на ирбесартан с ниска доза хидрохлортиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор на чернокожи пациенти се доближава до този на пациенти от бялата раса.

Няма клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочна киселина в урината.

*Педиатрична популация*

Понижаването на кръвното налягане с 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) целева титрирана доза ирбесартан е оценено при 318 хипертензивни или от рискова група (с диабет, с фамилна анамнеза за хипертония) деца и юноши на възраст от 6 до 16 години, в продължение на триседмичен период. В края на този период средното понижение спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефективност, най-ниската стойност на систоличното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP) е била 11,7 mm Hg (ниска доза), 9,3 mm Hg (средна доза), 13,2 mm Hg (висока доза). Не се наблюдава значителна разлика между тези дози. Коригираните средни промени на диастоличното кръвно налягане преди прием в изправено положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mm Hg (ниска доза), 3,2 mm Hg (средна доза), 5,6 mm Hg (висока доза). През следващия период от две седмици, когато пациентите са повторно рандомизирани по отношение на активното лекарство или плацебо, лицата на плацебо са имали повишение от 2,4 и 2,0 mm Hg за SeSBP и SeDBP, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mm Hg съответно при всички дози ирбесартан (виж т. 4.2).

*Хипертония и нефропатия при диабет тип 2*

Проучването “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial/Проучване за ирбесартан при диабетна нефропатия (IDNT)” показва, че ирбесартан забавя развитието на нефропатия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойносляпо, контролирано проучване за изследване на заболяемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо. При 1715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg дневно и серумен креатинин с нива от 1,0 до 3,0 mg/dl по отношение на дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg до поддържаща доза от 300 mg ирбесартан, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо в зависимост от поносимостга. Пациентите във всички третирани групи за лечение са получавали обикновено между 2 и 4 антихипертензивни лекарства (напр. диуретици, бета-блокери, алфа-блокери), за да достигнат целево кръвно налягане ≤ 135/85 mmHg или понижение с 10 mm Hg за систоличното налягане, ако изходната стойност е била >160 mm Hg. Шестдесет процента от пациентите в групата на плацебо за достигнали това целево кръвно налягане, докато при тези от групите с ирбесартан и амлодицин тези проценти са респективно 76 и 78. Ирбесартан значително понижава относителния риск в първична комбинирана крайна точка от удвояване на серумния креатинин, крайна степен на бъбречно заболяване (ESRD) или обща смъртност. Около 33% от пациентите от групата на ирбесартан постигат първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване в сравнение с 39% и 41% при групата на плацебо и групата на амлодипин [20% понижение на относителния риск спрямо плацебо (р = 0,024) и 23% понижение на относителния риск спрямо амлодипин (р = 0,006)]. При направения анализ на отделните първични крайни показатели не се наблюдава влияние върху общата смъртност, но се наблюдава положителна тенденция в намаляване на ESRD и значително понижение на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Подгрупите, групирани по пол, раса, възраст, продължителност на диабета, изходна стойност на кръвното налягане, серумен креатинин и степен на екскреция на албумин са оценявани за ефекта от лечението. При подгрупите с жени и чернокожи пациенти, които представляват съответно 32% и 26% от цялата изследвана популация, не се наблюдава благоприятен ренален ефект, въпреки че доверителните интервали не го изключват. Относно вторичната крайна точка (сърдечно-съдови инциденти завършващи със или без смърт) не се наблюдава разлика между трите групи в цялата популация, въпреки че увеличена честота на инфаркти на миокарда, завършващи без смърт е наблюдавана при жени, и намалената честота на инфаркти на миокарда, завършващи без смърт е наблюдавана при мъже от групата на ирбесартан спрямо плацебо групата. Повишена честота на инфаркти на миокарда, завършващи без смърт и инсулт са наблюдавани при жени в групата с ирбесартан спрямо групата с амлодипин, докато хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е намалена в цялата популация. Не е намерено обяснение за тези резултати при жените.

Проучването „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA *2)/Ефекти на ирбесартан върху микроалбуминурия при хипертоници със захарен диабет тип 2*" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресията към изявена протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано двойносляпо проучване върху заболяемостга при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин ≤1,5 mg/dl при мъже и < 1,1 mg/dl при жени). Проучването изследва дългосрочния ефект (2 години) на ирбесартан върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на отделяне на албумин в урината, UAER) >300 mg/ден и увеличение на UAER най-малко с 30% спрямо изходната стойност). Предварително дефинираните целеви стойности на кръвното налягане са били

≤ 135/85 mm Hg. Допълнително са прилагани според нуждите антихипертензивни средства (с изключение на АСЕ инхибитори, ангиотензин И-рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви антагонисти), за да се постигне желаното кръвно налягане. Докато при всички групи се достигат подобни стойности на кръвното налягане, по-малко пациенти от групата с ирбесартан 300 mg (5,2%) отколкото в групата на плацебо (14,9%) или в групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) са достигнали крайната точка на изявена протеинурия, показвайки понижение на относителния риск със 70% спрямо плацебо-групата (р = 0,0004) при по-висока доза. Не е наблюдавано съпътстващо подобрение на степента на гломерулна филтрация (GFR) през първите три месеца от лечението. Забавянето на прогресията до клинично значима протеинурия е било наблюдавано най-рано след три месеца и е продължило през двегодишния период. Връщането към нормоалбуминурия (<30 mg/ден) е по-често в групата на ирбесартан 300 mg (34%), отколкото в плацебо-групата (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 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не бива да се прилагат 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 АСЕ инхибитор или ангиотензин 11-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*

Ирбесартан се абсорбира добре след перорално приложение: проучвания на абсолютната му бионаличност дават стойности от приблизително 60-80%. Едновременният прием с храна не повлиява значително бионаличностга на ирбесартан.

### *Разпределение*

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с кръвните клетъчни компоненти е незначително. Обемът на разпределение е около 53-93 литра. След интравенозно приложение на 14С ирбесартан 80-85% от плазмената радиоактивност се дължи на непроменен ирбесартан.

### *Биотрансформация*

Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкуронид и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан-глюкуронид (приблизително 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно от цитохром Р450, ензим CYP2C9, изоензимът CYP3A4 оказва незначителен ефект.

Ирбесартан има линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия обхват от 10 до 600 mg. По-малка от пропорционалната абсорбция се наблюдава при перорално приложение на дози, надвишаващи 600 mg (два пъти над максималната препоръчвана доза), но механизмът за това не е установен. Максималните 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.

Равновесни (steady-state) плазмени концентрации се достигат в рамките на 3 дни след започване на прилагане на еднократна дневна доза. В едно от проведените проучвания са били отчетени малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония, въпреки че няма разлика във времето на полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не се налага корекция на дозата при жени. Стойностите на AUC и Сmax за ирбесартан също са малко по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), отколкото при по-млади индивиди (18-40 години)

Терминалният полуживот на ирбесартан не е променен значително. Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

### *Елиминиране*

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират основно чрез жлъчните и бъбречните пътища. След перорално или интравенозно приложение на 14С ирбесартан около 20% от радиоактивността се открива в урината, а останалата част - във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината под формата на непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след прием на еднократни и многократни дневни дози ирбесартан от 2 mg/kg до максимални дневни дози от 150 mg за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са оценени за сравнение на фармакокинетиката с възрастни пациенти (дванадесет деца над 12 години, 9 деца между 6 и 12 години). Резултатите показват, че Cmax, AUC и клирънсът са сравними с наблюдаваните при възрастни пациенти, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Наблюдавано е ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата след многократно дозиране веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или пациенти на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява посредством 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 на таргетните органи при клинично значими дози. В неклиничните проучвания за безопасност приемът на високи дози ирбесартан (≥250 mg/kg/ден при плъхове и ≥ 100 mg/kg/ден при маймуни макак) причиняват понижение на показателите за червени кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg/ден) при плъхове и маймуни макак ирбесартан индуцира дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин), които се считат за вторични на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, водещи до намалена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан предизвиква хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки (при плъхове ≥90 mg/kg/ден, при маймуни макак ≥ 10 mg/kg/ден). Счита се, че всичките тези промени се дължат на фармакологичното действие на ирбесартан. Приложението на терапевтични дози ирбесартан при хора, не води до клинично значима хиперплазия/хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

Няма доказателства за мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

Фертилитетът и репродуктивните способности не са били повлияни в проучвания на мъжки и женски плъхове дори при перорални дози на ирбесартан, причиняващи определена парентерална токсичност (от 50 до 650 mg/kg дневно), включително смъртност при наЙ- високата доза. Не са наблюдавани значими ефекти върху броя на жълтите тела, имплантите или живите фетуси. Ирбесартан не засяга преживяемостта, развитието или възпроизвеждането на потомство. Проучванията при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се отделя в млякото на кърмещи плъхове.

Изпитванията с приложение на ирбесартан при животни показват преходни токсични ефекти(увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен едем) при фетуси на плъхове които преминават след раждане. При зайци се наблюдават аборти или ранна резорбция при дози, които причиняват значителна токсичност за майката, включително и смъртност. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци.

# 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 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

Ноември, 2015