

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan Accord 75 mg filmdragerade tabletter
Irbesartan Accord 150 mg filmdragerade tabletter
Irbesartan Accord 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg irbesartan.
Hjälpämne: 25,36 mg laktosmonohydrat per tablett.

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan.
Hjälpämne med känd effekt: 50,72 mg laktosmonohydrat per tablett.

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan.
Hjälpämne med känd effekt: 101,44 mg laktosmonohydrat per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, oval, bikonvex filmdragerad tablett märkt I 75' på en sida och slät på den andra sidan.

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, oval, bikonvex filmdragerad tablett märkt I 150' på en sida och slät på den andra sidan.

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, oval, bikonvex filmdragerad tablett märkt I 300' på en sida och slät på den andra sidan

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irbesartan Accord är indicerad för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Det är också indicerat för behandling av njursjukdom hos vuxna patienter med hypertoni och typ 2 diabetes mellitus, som del i en antihypertensiv läkemedelsregim (Se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Irbesartan Accord kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Irbesartan Accord kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Vanlig rekommenderad start- och underhållsdos är 150 mg en gång dagligen, med eller utan föda.
Irbesartan Accord tabletter i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars

blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

Hos patienter som inte är tillfredsställande kontrollerade med 150 mg en gång dagligen kan dosen av Irbesartan Accord ökas till 300 mg en gång dagligen, eller tillägg av andra blodtryckssänkande medel göras (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Speciellt har tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid visats ha en additiv effekt till irbesartan. (Se avsnitt 4.5).

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom.

Nyttan av irbesartan vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målbloodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. En lägre startdos (75 mg) bör övervägas hos patienter i hemodialys (se avsnitt 4.4).

Minskad intravaskulär volym: Hypovolemi och/eller natriumbrist ska korrigeras före administrering av Irbesartan Accord.

Nedsatt leverfunktion: ingen dosjustering krävs för patienter med mild till måttlig leversvikt. Klinisk erfarenhet saknas från patienter med svår leversvikt.

Äldre personer: även om man bör överväga att starta behandlingen med 75 mg hos patienter över 75 år, är dosjustering vanligen inte nödvändig hos äldre personer.

Pediatrisk population: Säkerheten och effekten av irbesartan hos barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Irbesartan Accord och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (Glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Minskad intravaskulär volym: symtomatisk hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltrestriktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Irbesartan Accord påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure behandlas

med läkemedel som påverkar renin-angiotensinaldosteronsystemet Även om detta inte är dokumenterat med irbesartan, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Irbesartan Accord används till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium och serum-kreatinin nivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med irbesartan hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation

Hypertensiva patienter med typ 2 diabetes och njursjukdom: effekterna av irbesartan på såväl renala som kardiovaskulära händelser var inte enhetliga i alla subgrupper, enligt en analys som gjordes i studien på patienter med framskriden njursjukdom. Framför allt föreföll de mindre fördelaktiga hos kvinnor och icke-vita personer. (Se avsnitt 5.1).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hyperkalemi: som med andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan hyperkalemi uppkomma under behandling med Irbesartan Accord, särskilt vid nedsatt njurfunktion, overt proteinuri beroende på diabetesrelaterad njursjukdom och/eller hjärtsvikt. Noggrann kontroll av serumkalium hos risk-patienter rekommenderas. (Se avsnitt 4.5).

Hypoglykemi: irbesartan tabletterkan framkalla hypoglykemi, särskilt hos patienter med diabetes. Hos patienter som behandlas med insulin eller antidiabetika, bör lämplig blodglukosövervakning övervägas och dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas när det är indicerat (se avsnitt 4.5).

Litium: kombinationen av litium och Irbesartan Accord rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: som med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin systemet. Därför rekommenderas inte användning av Irbesartan Accord.

Generellt: hos patienter, vars kärllonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor-antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin-antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin-aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad

för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Pediatrisk population: irbesartan har studerats i pediatrika populationer, ålder 6–16 år, men nuvarande data är inte tillräckliga som stöd för att utöka användningen till barn förrän ytterligare data blir tillgängliga (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive irbesartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med irbesartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hjälpämnen

Laktos: Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika och andra antihypertensiva medel: andra antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av irbesartan; emellertid har irbesartan med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva medel, såsom betablockerare, långverkande kalciumantagonister och tiazid-diuretika. Föregående behandling med höga doser diuretika kan medföra hypovolemi och risk för hypotension när behandling med Irbesartan Accord påbörjas. (Se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare: data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kaliumsupplement och kaliumsparande diuretika: erfarenheter av användning av andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensin-systemet, har visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serum-kalium nivåerna (t.ex. heparin), kan medföra ökning i serum-kaliumkoncentrationen och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4)

Litium: reversibla ökning av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Ikke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med ikke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och ikke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Repaglinid: irbesartan har potential att hämma OATP1B1. I en klinisk studie, rapporterades det att irbesartan ökade C_{max} och AUC för repaglinid (OATP1B1-substrat) 1,8-faldigt respektive 1,3-faldigt, när det administrerades 1 timme före repaglinid. I en annan studie rapporterades ingen relevant farmakokinetisk interaktion när de två läkemedlen administrerades samtidigt. Därför kan dosjustering av antidiabetisk behandling såsom repaglinid krävas (se avsnitt 4.4).

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

AIIRAs rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).

AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Irbesartan Accord under amning finns, rekommenderas inte Irbesartan Accord utan istället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att irbesartan påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling.

4.8 Biverkningar

I placebokontrollerade studier på patienter med hypertoni skilde sig den totala förekomsten av biverkningar ej åt mellan irbesartan (56,2%) och placebogrupperna (56,5%). Utsättning på grund av biverkningar eller inverkan på laboratorievärden var mindre vanlig hos irbesartanbehandlade patienter (3,3%) än hos placebobehandlade patienter (4,5%). Förekomsten av biverkningar var inte relaterad till dos (inom rekommenderat dosområde), kön, ålder, ras eller behandlingstidens längd.

Hos hypertoni-patienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion rapporterades ortostatisk yrsel och ortostatisk hypotension hos 0,5% av patienterna (dvs mindre vanliga), men mer frekvent än för placebo.

I tabellen nedan redovisas biverkningar rapporterade i placebokontrollerade studier, där 1 965 hypertoni-patienter behandlades med irbesartan. Markeringar med en stjärna (*) anger biverkningar som dessutom rapporterades hos > 2% av hypertoni-patienter med diabetes, kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri, och i högre frekvens än för placebo.

Frekvensen av möjliga biverkningar i nedanstående lista definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som har rapporterats sedan irbesartan introducerades på marknaden ingår också. De baseras på spontana rapporter.

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: Anemi, trombocytopeni

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag, urtikaria, anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: Hyperkalemi, hypoglykemi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, ortostatisk yrsel*

Ingen känd frekvens: Vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: Tinnitus

Hjärtat

Mindre vanliga: Takykardi

Blodkärl

Vanliga: Ortostatisk hypotoni*

Mindre vanliga: Rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hosta

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående/kräkningar

Mindre vanliga: Diarré, dyspepsi/halsbränna

Sällsynt: Intestinalt angioödem

Ingen känd frekvens: Dysgeusi

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Gulsot

Ingen känd frekvens: Hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Muskuloskeletal smärta*

Ingen känd frekvens: Artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: Nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet

Mindre vanliga: Bröstsmärta

Undersökningar

Mycket vanliga: Hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertoni-patienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogrupper. Hos hypertoni-patienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogrupper.

Vanliga: Signifikanta öknings av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa öknings hade samband med identifierbara, kliniska muskuloskeletala händelser. Hos 1,7% av hypertoni-patienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

Pediatrik population: I en randomiserad studie på 318 hypertensiva barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, sågs följande biverkningar under den 3 veckor långa dubbel-blindfasen: huvudvärk (7,9%), hypotoni (2,2%), yrsel (1,9%), hosta (0,9%). Under den 26 veckor långa öppna studieperioden var de mest frekventa avvikelserna i laboratorievärden kreatininhöjningar (6,5%) och ökade CK-värden hos 2% av barnen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

4.9 Överdosing

Erfarenheter hos vuxna, som exponerats för doser på upp till 900 mg/dag i 8 veckor, visade ingen toxicitet. De troligaste effekterna av överdosing kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa p g a överdos. Ingen specifik information finns tillgänglig gällande behandling vid överdos med irbesartan. Patienten skall övervakas noga och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdos. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonister, rena.
ATC-kod: C09C A04.

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT1-receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT1)-receptorerna ger öknings i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan kräver ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni

Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mm Hg (systoliskt/diastoliskt) mer än de som förknippas med placebo.

Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det motsvarande maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos.

Den blodtryckssänkande effekten av irbesartan är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.

De blodtryckssänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mm Hg (systoliskt/diastoliskt).

Effekten av irbesartan påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.

Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

Pediatrisk population

Hos 318 barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, med hypertoni eller i riskzonen (diabetes, hypertoni i släkten) utvärderades blodtrycksreduktionen av titrerade måldoser irbesartan 0,5 mg/kg (låg), 1,5 mg/kg (mellan) och 4,5 mg/kg (hög) under en tre veckorsperiod. Efter tre veckor var reduktionen från utgångsvärdet i primär effektvariabel, dalvärdet för sittande systoliskt blodtryck (SeSBP), i medeltal 11,7 mmHg (låg dos), 9,3 mmHg (mellandoser), 13,2 mmHg (hög dos). Ingen signifikant skillnad sågs mellan dessa doser. Korregerad genomsnittlig förändring av dalvärdet för sittande diastoliskt blodtryck (SeDBP) var som följer: 3,8 mmHg (låg dos), 3,2 mmHg (mellandoser), 5,6 mmHg (hög dos). Under en efterföljande tvåveckorsperiod, då patienterna re-randomiserades till antingen aktiv behandling eller placebo, hade patienter som fick placebo en ökning med 2,4 och 2,0 mmHg i SeSBP respektive SeDBP, jämfört med ändringar på +0,1 och -0,3 mmHg hos dem som fick irbesartan i någon av doserna (se avsnitt 4.2).

Hypertoni och typ 2 diabetes med njursjukdom

IDNT studien (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) visar att irbesartan minskar progressionen av njursjukdom hos patienter med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri. IDNT var en dubbel-blind, kontrollerad, morbiditets- och mortalitetsstudie, som jämförde irbesartan, amlodipin och placebo. Långtidseffekterna (i genomsnitt 2,6 år) av irbesartan på progression av njursjukdom och totalmortalitet undersöktes hos 1 715 patienter med hypertoni och typ 2 diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag och serumkreatinin mellan 1,0-3,0 mg/dl. Patienterna titrerades från 75 mg till en underhållsdos på 300 mg irbesartan, från 2,5 mg till 10 mg amlodipin eller placebo, beroende på tolerans. Patienterna i samtliga behandlingsgrupper fick som regel mellan 2 och 4 antihypertensiva läkemedel (såsom diuretika, betablockerare, alfablockerare) för att nå ett på förhand definierat målblodtryck på $\leq 135/85$ mmHg eller en sänkning av det systoliska trycket med 10 mmHg, om utgångsvärdet var > 160 mmHg. Sextio procent (60%) av patienterna i placebogruppen nådde detta målblodtryck, medan andelen var 76% och 78% i irbesartan- respektive amlodipingruppen. Irbesartan reducerade signifikant den relativa risken i primär, kombinerad endpoint, som var dubbling av serumkreatinin, terminal njursjukdom (ESRD) och totalmortalitet. Cirka 33% av patienterna i irbesartangruppen nådde primär, renal, kombinerad endpoint jämfört med 39% och 41% i placebo- respektive amlodipingruppen [20% relativ riskreduktion jämfört med placebo ($p=0,024$) och 23% relativ riskreduktion jämfört med amlodipin ($p=0,006$)]. När de enskilda komponenterna av primär endpoint analyserades, sågs ingen effekt på totalmortalitet, medan en positiv trend avseende sänkt ESRD och en signifikant mindre dubbling av serumkreatinin observerades.

Subgrupper, baserade på kön, ras, ålder, diabetesvaraktighet, initialt blodtryck, serumkreatinin och albuminutsöndringshastighet, utvärderades med avseende på behandlingseffekt. I subgrupperna kvinnor och svarta, som representerade 32% respektive 26% av den totala studiepopulationen, var den renala skyddseffekten inte tydlig, fastän konfidensintervallen inte utesluter en sådan. Vad gäller sekundär endpoint, som var fatala eller icke-fatala kardiovaskulära händelser, var det ingen skillnad mellan de tre grupperna i totalpopulationen, medan en ökad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt sågs hos kvinnor och en minskad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt sågs hos män i irbesartangruppen jämfört med den placebobaserade behandlingen. En ökad incidens av icke-fatal hjärtinfarkt och stroke sågs hos kvinnor i den irbesartanbaserade behandlingen jämfört med den amlodipinbaserade behandlingen, medan hospitalisering på grund av hjärtsvikt var reducerad i totalpopulationen. Ingen bra förklaring till dessa fynd hos kvinnor har dock identifierats.

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Microralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter

med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbelblind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl hos män och $< 1,1$ mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av irbesartan på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor-antagonister eller dihydropyridin kalcium-blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogrupperna (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo ($p = 0,0004$) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i irbesartan 300 mg gruppen (34%) än i placebogrupperna (21%).

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare. ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Irbesartan absorberas snabbt efter peroral tillförsel: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på cirka 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter.

Metabolism

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt.

Linjäritet/icke-linjäritet

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg (två gånger den rekommenderade maximaldosen); orsaken till detta är okänd. Maximal plasmakoncentration uppnås mellan 1,5 och 2 timmar efter oral administrering. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan (< 20%) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter AUC och C_{max} värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Eliminering

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen.

Efter antingen oral eller iv-administrering av ¹⁴C-irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrisk population

Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter fyra veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (tolv barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att C_{max}, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad ackumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepade dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion: Hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av parametrarna för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. För terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad,

utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos E5 (E464)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Hypromellos E5 (E464)
Makrogol 400
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/PVDC-/Aluminiumblistor. Förpackningsstorlekar om 8, 14, 28, 30, 56, 64, 90, 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

75 mg: 47696
150 mg: 47697
300 mg: 47698

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-08-23/2013-04-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-21