

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irbesartan Actavis 150 mg tabletter

Irbesartan Actavis 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan.

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

150 mg tabletterna är vita, elliptiska, bikonvexa, filmdragerade, präglade "I" på ena sidan och "150" på den andra.

300 mg tabletterna är vita, elliptiska, bikonvexa, filmdragerade, präglade "I" på ena sidan och "300" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

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).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start- och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen. Irbesartan Actavis givet i en dos på 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.

För doser som inte kan uppnås med Irbesartan Actavis finns andra läkemedel med irbesartan tillgängliga.

Hos patienter som inte kontrolleras tillfredsställande med 150 mg en gång dagligen, kan dosen av Irbesartan Actavis ökas till 300 mg en gång dagligen, eller tillägg av andra blodtryckssänkande

medel göras. Speciellt har tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid visats ha en additiv effekt till Irbesartan Actavis (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. Den renala nyttan av irbesartan hos hypertensiva patienter med typ 2-diabetes har visats i studier där irbesartan användes, som tillägg till andra antihypertensiva medel, för att nå målblodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda patientgrupper

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). För dos på 75 mg finns andra läkemedel med irbesartan tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med svår nedsättning av leverfunktionen.

Äldre patienter

Även om man bör överväga att starta behandlingen med 75 mg en gång dagligen hos patienter över 75 år, är dosjustering vanligen inte nödvändig hos äldre. För dos på 75 mg finns andra läkemedel med irbesartan tillgängliga.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av irbesartan hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning

Tabletten ska sväljas med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Tabletten kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

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

Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Irbesartan Actavis och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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, saltrestriktion i dieten, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Irbesartan Actavis 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-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med irbesartan, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När Irbesartan Actavis används till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av nivåerna kalium och kreatinin i serum. 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-aldosteron-systemet (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.

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: buksmärta, 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.

Hyperkalemi

Som med andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan hyperkalemi uppkomma under behandling med Irbesartan Actavis, särskilt vid nedsatt njurfunktion, övert proteinuri på grund av diabetesrelaterad njursjukdom och/eller hjärtsvikt. Noggrann kontroll av serumkalium hos riskpatienter rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Hypoglykemi

Irbesartan kan 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 Actavis 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-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Irbesartan Actavis.

Allmänt

Hos patienter vars käriltonus 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-receptorantagonister, 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-II-receptorantagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-reninaktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

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).

Graviditet

Behandling med Angiotensin-II-receptorantagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ 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).

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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 Actavis påbörjas (se avsnitt 4.4).

Kaliumsupplement och kaliumsparande diuretika

Erfarenheter av användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-systemet, har visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement,

salterättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan höja serum-kaliumnivåerna (t.ex. heparin), kan medföra ökning i serum-kaliumkoncentrationen och är därför inte att rekommendera (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.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

När angiotensin-II-receptorantagonister ges samtidigt med ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (d.v.s. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-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 påverkas 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.

Aliskireninnehållande läkemedel eller ACE-hämmare

Data från kliniska provningar 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).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

AIIRAs bör inte användas 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, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ 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, hypotoni, 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 hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom uppgift saknas för användning av Irbesartan Actavis vid amning, rekommenderas inte Irbesartan Actavis och alternativa behandlingar med bättre etablerad säkerhetsprofil under amning föredras, särskilt vid amning av ett nyfött eller för tidigt fött barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att metaboliter från irbesartan 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 framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tas 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 placebobebehandlade patienter (4,5 %). Förekomsten av biverkningar var inte relaterad till dos (inom rekommenderat dosområde), kön, ålder, ras eller behandlingstidens längd.

Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion rapporterades ortostatisk yrsel och ortostatisk hypotension hos 0,5 % av patienterna (d.v.s. mindre vanliga), men mer frekvent än för placebo.

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan 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 rapporterats sedan läkemedlet introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: anemi, trombocytopeni

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och 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, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående/kräkningar
Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna
Sällsynta: 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), muskelkramp

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 hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mEq/l) hos 29,4 % av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22 % av patienterna i placebogruppen. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi ($\geq 5,5$ mEq/l) hos 46,3 % av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3 % av patienterna i placebogruppen.

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 hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

Pediatrisk population

I en randomiserad studie på 318 hypertensiva barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, sågs följande behandlingsrelaterade biverkningar under den 3 veckor långa dubbel-blinda fasen: 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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symptom:

Erfarenheter hos vuxna, som exponerats för doser på upp till 900 mg/dag i 8 veckor, visade ingen toxicitet. De troligaste effekterna av överdos förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa p g a överdos.

Behandling:

Ingen specifik information om behandling av överdos av irbesartan är tillgänglig. 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-receptorantagonister, rena.
ATC-kod: C09C A04.

Verkningsmekanism

Irbesartan är en potent, oralt aktiv selektiv angiotensin-II-receptorantagonist. 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) receptoreorna 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 fordrar 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 (d.v.s. 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt)

mer än 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 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 Actavis 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 blodtrycksänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter som inte kontrolleras adekvat 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 mmHg (systoliskt/diastoliskt).

Effekten av Irbesartan Actavis 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.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

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.

Pediatrik population

Sänkning av blodtrycket med 0.5 mg/kg (låg), 1.5 mg/kg (mellan) och 4.5 mg/kg (hög) måltitrerade doser av irbesartan utvärderades hos 318 patienter med hypertoni eller i riskzonen (diabetes, hypertoni i släkten) barn och ungdomar, 6 till 16 år gamla, utvärderades under en 3 veckorsperiod. Efter tre veckor var reduktionen från utgångsvärdet i den primära effektvariabeln, dalvärdet för sittande systoliskt blodtryck (SeSBP), i medeltal 11.7 mmHg (låg dos), 9.3 mmHg (mellandos), 13.2 mmHg (hög dos). Ingen signifikant skillnad sågs mellan dessa doser.

Korrigerad genomsnittlig förändring av dalvärdet för sittande diastoliskt blodtryck (SeDBP) var

som följer: 3.8 mmHg (låg dos), 3.2 mmHg (mellandos), 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 dubbelblind, 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 1715 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 dubblering 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 dubblering 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, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ-2-diabetes, mikroalbuminuri (30- 300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin ≤ 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-receptorantagonister eller dihydropyridin kalciumblockerare) lades till vid behov för att nå

målbloodtrycket. Medan jämförbart blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2 %) än i placebogruppen (14,9 %) eller 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 placebogruppen (21 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på ca 60-80 %. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är cirka 96 % med försumbar bindning till blodcells-komponenterna. 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 koncentration i plasma uppnås 1.5-2 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. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter.

Eliminering

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C -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 4 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 (12

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 upprepad 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

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar. Hos råttor och macaque-apor inducerades vid mycket höga doser degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin). Dessa förändringar anses vara sekundära till irbesartans hypotensiva effekt och ledde till minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna. Denna upptäckt ansågs orsakad av den farmakologiska effekten av irbesartan och har endast liten klinisk relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan. 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. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium (E468)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos (E464)
Mannitol (E421)
Magnesiumstearat (E572)
Vattenfri kolloidal kisel (E551)

Filmdragering:

Hydroxypropylcellulosa (E463)
Hypromellos (E464)
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (PVC/PVdC-Alu blister)

Burkar (HDPE) med LDPE lock

Förpackningsstorlekar:

Blister:

Irbesartan Actavis 150 mg filmdragerade tabletter: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, tabletter

Irbesartan Actavis 300 mg filmdragerade tabletter: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, tabletter

Burkar:

Irbesartan Actavis 150 mg filmdragerade tabletter: 30, 60, 250 tabletter

Irbesartan Actavis 300 mg filmdragerade tabletter: 30, 60, 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjordur

Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26350

26351

26352

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-10-23/2014-05-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-28