

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Irbesartan Sandoz 150 mg filmdrasjerte tabletter
Irbesartan Sandoz 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg irbesartan

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 12,28 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg irbesartan

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 24,56 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Irbesartan Sandoz 150 mg filmdrasjerte tabletter: Hvite, ovale bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med «150» på den ene siden og delestrek på den andre siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

Irbesartan Sandoz 300 mg filmdrasjerte tabletter: Hvite, ovale bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med «300» på den ene siden og delestrek på den andre siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Irbesartan Sandoz er indisert til behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Legemidlet er også indisert til behandling av nyresykdom hos voksne pasienter med hypertensjon og type 2 diabetes mellitus som del av et antihypertensivt legemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vanlig anbefalt start- og vedlikeholdsdose er 150 mg én gang daglig. Irbesartan i en dose på 150 mg én gang daglig gir vanligvis en bedre 24 timers blodtrykkskontroll enn 75 mg. Imidlertid kan 75 mg initialt vurderes, spesielt hos hemodialysepasienter og hos eldre over 75 år.

Hos pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med 150 mg én gang daglig, kan dosen av irbesartan økes til 300 mg, eller annen antihypertensiv medikasjon kan gis i tillegg (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Spesielt har tillegg av diuretikum, f.eks. hydroklortiazid, vist å gi additiv effekt til irbesartan (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes bør behandlingen innledes med 150 mg irbesartan én gang daglig og titreres opp til 300 mg én gang daglig, som foretrukket vedlikeholdsdose ved behandling av nyresykdom.

Nytten av irbesartan ved nyresykdom hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes er vist i studier hvor irbesartan ble brukt i tillegg til andre antihypertensiva, etter behov, for å nå målblodtrykket (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Lavere startdose (75 mg) bør vurderes hos pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

Eldre

Selv om det bør vurderes å starte med 75 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Irbesartan Sandoz hos barn i alderen 0 - 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Irbesartan Sandoz bør tas én gang daglig med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Irbesartan Sandoz og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravaskulært volumtap

Symptomatisk hypotensjon, spesielt etter første dose, kan forekomme hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intens behandling med diuretika, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med irbesartan.

Renovaskulær hypertensjon

Det er en økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre, behandles med legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Selv om dette ikke er dokumentert med irbesartan, kan man forvente en lignende effekt med angiotensin II-reseptorantagonister.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når irbesartan brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales en periodisk overvåkning av kalium og kreatinin i serum. Det er ingen erfaring når det gjelder administrasjon av irbesartan hos pasienter som nylig har gjennomgått en nyretransplantasjon.

Hypertensive pasienter med type 2 diabetes og nyresykdom

Effekten av irbesartan, både når det gjelder renale og kardiovaskulære hendelser, var ikke entydig på tvers av alle undergrupper i en analyse utført i en studie med pasienter med avansert nyresykdom. Effekten var mindre gunstig spesielt hos kvinner og ikke-hvite personer (se pkt. 5.1).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hyperkalemi

Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan hyperkalemi forekomme ved behandling med irbesartan, spesielt i forbindelse med nedsatt nyrefunksjon, klinisk proteinuri på grunn av diabetesrelatert nyresykdom og/eller hjertesvikt. Nøye overvåkning av serumkalium hos pasienter i risikozonen anbefales (se pkt. 4.5).

Hypoglykemi

Irbesartan Sandoz kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, [inkludert irbesartan] (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør irbesartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Litium

Kombinasjon av litium og irbesartan anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Aortastenose og mitralstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer, bør det utvises særlig forsiktighet hos pasienter som lider av aortastenose eller mitralstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Bruk av irbesartan anbefales derfor ikke.

Generelle advarsler

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon avhenger hovedsakelig av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, deriblant nyrearteriestenose), er behandling med hemmere av angiotensin-konverterende enzym eller angiotensin-II-reseptor-antagonister som påvirker dette systemet, forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt (se pkt. 4.5). Som for

andre antihypertensiva, kan kraftig blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom føre til hjerteinfarkt eller slag.

Bruk hos fargede pasienter

Som observert for ACE-hemmere, virker irbesartan og de andre angiotensin antagonistene tilsynelatende mindre blodtrykkssenkende hos fargede pasienter enn hos ikke-fargede pasienter, muligens på grunn av høyere forekomst av lav-renin tilstander hos fargede pasienter med hypertensjon (se pkt. 5.1).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AII-reseptorantagonister) bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre behandling med AII-reseptorantagonister vurderes som nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister avbrytes umiddelbart, og hvis hensiktsmessig bør alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Irbesartan Sandoz inneholder laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrisk populasjon

Irbesartan har blitt studert i den pediatriske populasjon i alderen 6-16 år, men nåværende data er ikke tilstrekkelige til å kunne støtte utvidet bruk hos barn. Ytterligere data må bli tilgjengelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Diuretika og andre antihypertensive legemidler

Andre antihypertensive legemidler kan forsterke den hypotensive effekten av irbesartan. Irbesartan har imidlertid blitt gitt trygt sammen med andre antihypertensiva som betablokkere, langtidsvirkende kalsiumkanalblokkere og tiaziddiuretika. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volummangel og dermed en risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan initieres (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige legemidler og ACE-hemmere

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskudd og kaliumsparende diuretika

Basert på erfaringer med andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet, vil samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivå (f.eks. heparin) kunne medføre en økning i serumkalium og anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Litium

Reversibel økning i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og hemmere av angiotensin-konverterende enzym. Så langt er lignende effekter sjeldent rapportert med irbesartan. Derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye overvåkning av serumlitiumnivå.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

Når angiotensin II-antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (dvs. selektive COX-2 hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres.

Som med ACE-hemmere, kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, deriblant mulig akutt nyresvikt og en økning i serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og det bør vurderes overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan

I kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig av CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, et legemiddel som også metaboliseres av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig administrering med irbesartan.

Repaglinid

Irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte C_{max} og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det anbefales ikke å bruke AII-reseptorantagonister i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). Bruk av AII-reseptorantagonister er kontraindisert i andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4)

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister), men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister avbrytes umiddelbart, og hvis det er hensiktsmessig bør alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjonen og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av Irbesartan Sandoz ved amming. Irbesartan Sandoz er ikke anbefalt og alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte.

Det er ukjent om irbesartan eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dets metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på stoffets farmakodynamiske egenskaper, er det ikke sannsynlig at Irbesartan Sandoz påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå under behandling.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos pasienter med hypertensjon var den totale insidensen av bivirkninger ikke forskjellig mellom gruppen som fikk irbesartan (56,2 %) og gruppen som fikk placebo (56,5 %). Sponering på grunn av kliniske eller laboratoriemessige bivirkninger var mindre hyppig hos pasienter som fikk irbesartan (3,3 %) enn hos pasienter som fikk placebo (4,5 %). Insidensen av bivirkninger var ikke relatert til dose (innenfor det anbefalte doseringsintervallet), kjønn, alder, rase eller behandlingsvarighet

Hos hypertensive diabetikere med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon ble det rapportert om ortostatisk svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos 0,5 % av pasientene (dvs. mindre vanlig). Dette var hyppigere enn i placebogruppen.

Følgende tabell viser bivirkningene som ble rapportert i placebokontrollerte studier hvor 1965 hypertensive pasienter fikk irbesartan. Symptomer som er merket med en stjerne (*) refererer til bivirkninger som i tillegg ble rapportert hos > 2 % av hypertensive diabetikere med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri, som forekom hyppigere sammenlignet med placebogruppen.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring er også oppført. Disse bivirkningene kommer fra spontane rapporter.

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	hypersensitivitetsreaksjoner som angioødem, utslett, urtikaria, anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	hyperkalemi, hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	svimmelhet, ortostatisk svimmelhet*
	Ikke kjent	vertigo, hodepine
Sykdommer i øre og labyrint	Ikke kjent	tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	takykardi
Karsykdommer	Vanlige	ortostatisk hypotensjon*

	Mindre vanlige	rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	Mindre vanlige	hoste
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige	diaré, dyspepsi/halsbrann
	Sjeldne	intestinalt angioødem
	Ikke kjent	dysgeusi
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	gulsott
	Ikke kjent	hepatitt, unormal leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	levkocytoklastisk vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	muskel-skjelettsmerte*
	Ikke kjent	artralgi, myalgi (i noen tilfeller knyttet til økt nivå av plasmakreatinkinase), muskelkramper
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	nedsatt nyrefunksjon, deriblant tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	fatigue
	Mindre vanlige	brystsmerte
Undersøkelser	Svært vanlige	hyperkalemi* forekom oftere hos diabetikere som ble behandlet med irbesartan enn med placebo. Hos hypertensive diabetikere med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mEq/l) hos 29,4 % av pasientene i gruppen som fikk irbesartan 300 mg og hos 22 % av pasientene i placebogruppen. Hos hypertensive diabetikere med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mEq/l) hos 46,3 % av pasientene i irbesartangruppen og hos 26,3 % av pasientene i placebogruppen.
	Vanlige	signifikante økninger i plasmakreatinkinase var vanlig (1,7 %) hos pasienter behandlet med irbesartan. Ingen av disse økningene var assosiert med identifiserbare kliniske muskel-skjelettutfall. Hos 1,7 % av hypertensive

		pasienter med langt fremskreden diabetesrelatert nyresykdom som ble behandlet med irbesartan, ble det observert en reduksjon i hemoglobin* som ikke var klinisk signifikant.
--	--	--

Pediatrisk populasjon:

I en randomisert studie med 318 hypertensive barn og ungdommer i alderen 6 -16 år ble det rapportert følgende bivirkninger i den tre uker lange dobbelt-blindede fasen: hodepine (7,9 %), hypotensjon (2,2 %), svimmelhet (1,9 %), hoste (0,9 %). I den 26 uker lange åpne fasen var de hyppigst rapporterte laboratorieverdiavvikene økning av kreatinin (6,5 %) og forhøyet CK verdi hos 2 % av de behandlede barna.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Erfaring hos voksne som har fått doser opptil 900 mg/dag i 8 uker viste ingen tegn på toksisitet. De mest sannsynlige manifestasjonene av en overdose forventes å være hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan muligens også opptre som følge av overdose.

Behandling

Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med irbesartan. Pasienten bør overvåkes nøye og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Mulige tiltak omfatter induksjon av brekning og/eller ventrikkelskylling. Medisinsk kull kan muligens være til nytte i behandlingen av overdose. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: midler med virkning på renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-reseptorblokkere, usammensatte,
ATC-kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme:

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Det antas å blokkere alle virkningene av angiotensin II som er mediert av AT₁-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin II. Den selektive hemmingen av angiotensin II-reseptorer (AT₁-reseptorer) resulterer i økning i plasmarenin- og angiotensin II-nivåer, og en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av aldosteron. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved anbefalte doser. Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase II), et enzym som genererer angiotensin II samt degraderer bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan trenger ikke metabolsk aktivering for å ha effekt.

Klinisk effekt:

Hypertensjon

Irbesartan senker blodtrykket med minimal endring av hjerterefrekvensen. Den antihypertensive effekten er doserelatert for dosering én gang daglig med tendens til plataffekt ved doser over 300 mg. Doser på 150–300 mg én gang daglig senker liggende og sittende blodtrykk ved minsteverdi før neste dose (dvs. 24 timer etter dosering) med gjennomsnittlig 8–13/5–8 mmHg (systolisk/diastolisk) mer enn det som ble oppnådd med placebo.

Maksimal blodtrykksreduksjon oppnås 3–6 timer etter administrering, og den antihypertensive effekten opprettholdes i minst 24 timer. Etter 24 timer var reduksjonen av blodtrykket 60–70 % sammenlignet med maksimal diastolisk og systolisk respons ved anbefalte doser. Dosering én gang daglig med 150 mg ga samme minsteverdier og 24 timers respons som dosering to ganger daglig med samme totaldose.

Den antihypertensive effekten til irbesartan er tydelig innen 1–2 uker med maksimal effekt etter 4–6 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Etter seponering av behandlingen går blodtrykket gradvis tilbake til baseline. Tilbakefall av (rebound) hypertensjon er ikke observert.

Den antihypertensive effekten til irbesartan og tiaziddiuretika er additiv. Hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med irbesartan alene, vil tillegg av en lav dose hydroklortiazid (12,5 mg) til irbesartan én gang daglig, resultere i en videre placebokorrigert blodtrykksreduksjon med minsteverdi før neste dose på 7–10/3–6 mmHg (systolisk/diastolisk).

Effekten av irbesartan påvirkes ikke av alder eller kjønn. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive responsen for fargede seg den som ses for hvite pasienter.

Det er ingen klinisk relevant effekt på serum urinsyre eller utskillelse av urinsyre.

Pediatrisk populasjon

Reduksjon av blodtrykket med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (medium) og 4,5 mg/kg (høy) titrert måldose med irbesartan ble over en periode på tre uker evaluert hos 318 barn og ungdom i alderen 6–16 år med hypertensjon eller med høy risiko (diabetes, familiehistorie med hypertensjon). På slutten av de tre ukene var gjennomsnittlig reduksjon fra baseline for den primære effektvariabelen minsteverdi før neste dose – sittende systolisk blodtrykk (SeSBP) 11,7 mmHg (lav dose), 9,3 mmHg (medium dose), 13,2 mmHg (høy dose). Det var ingen tydelig signifikant forskjell mellom disse dosene. Justert gjennomsnittlig endring av sittende diastolisk blodtrykk ved minsteverdi (SeDBP) var: 3,8 mmHg (lav dose), 3,2 mmHg (medium dose), 5,6 mmHg (høy dose). I den påfølgende to-ukersperioden ble pasientene randomisert på nytt til enten aktivt legemiddel eller placebo. Pasientene som mottok placebo hadde økning i SeSBP og SeDBP på 2,4 og 2,0 mmHg sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg endringer hos pasientene som mottok ulike doser irbesartan (se pkt. 4.2).

Hypertensive pasienter med type 2-diabetes og nyresykdom

IDNT-studien (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) viste at irbesartan reduserte progresjon av nyresykdom hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens og klinisk proteinuri. IDNT var en dobbeltblindet, kontrollert, morbiditets- og mortalitetsstudie som sammenlignet irbesartan, amlodipin og placebo. Langtidseffektene (gjennomsnittlig 2,6 år) av irbesartan på progresjon av nyresykdom og total mortalitet ble undersøkt hos 1715 hypertensive pasienter med type 2 diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag og serumkreatinin mellom 1,0–3,0 mg/dl. Pasientene ble titrert fra 75 mg til en vedlikeholdsdose på 300 mg irbesartan, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo, avhengig av toleranse. Typisk fikk pasientene i alle behandlingsgrupper mellom 2 og 4 antihypertensiva (f.eks. diuretika, betablokkere, alfablokkere) for å oppnå et på forhånd definert blodtrykksmål på $\leq 135/85$ mmHg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk på 10 mmHg dersom baseline var >160 mmHg. Seksti prosent (60 %) av pasientene i placebogruppen nådde dette målblodtrykket, mens antallet var henholdsvis 76 % og 78 % i irbesartan- og amlodipingruppen. Irbesartan ga signifikant reduksjon for den relative risikoen i det primære kombinerte endepunktet som var dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom (ESRD) eller død uansett årsak. Ca. 33 % av pasientene i irbesartangruppen nådde det primære kombinerte renale endepunktet sammenlignet med 39 % og 41 % i placebo- og amlodipingruppen [20 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ($p = 0,024$) og 23 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med amlodipin ($p = 0,006$)]. Da de enkelte komponentene av primærendepunktet ble analysert, ble ingen effekt observert på død uansett årsak. Det ble imidlertid

observert en positiv trend med hensyn til redusert terminal nyresykdom og en signifikant reduksjon i dobling av serumkreatinin.

Undergrupper basert på kjønn, rase, alder, diabetesvarighet, baseline blodtrykk, serumkreatinin og utskilleleshastigheten av albumin ble undersøkt med hensyn til behandlingseffekt. I undergruppene kvinner og fargede, som utgjorde henholdsvis 32 % og 26 % av den totale studiepopulasjonen, ble det ikke observert renal nytte, selv om konfidensintervallene ikke utelukker dette. Når det gjelder det sekundære endepunktet, som var fatale eller ikke-fatale kardiovaskulære hendelser, var det ingen forskjell mellom de tre gruppene i totalpopulasjonen, selv om økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble observert hos kvinner og redusert forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble observert hos menn i irbesartangruppen sammenlignet med placebogruppen. Økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt og slag ble observert hos kvinner som fikk det irbesartanbaserte regimet sammenlignet med det amlodipinbaserte regimet, mens sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt var redusert i totalpopulasjonen. Det er imidlertid ikke funnet en god forklaring for disse funnene hos kvinner.

Studien IRMA 2 (Effects of irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) viste at irbesartan 300 mg forsinket progresjon til klinisk proteinuri hos pasienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollert, dobbeltblindet morbiditetsstudie hos 590 pasienter med type 2-diabetes, mikroalbuminuri (30–300 mg/dag) og normal nyrefunksjon (serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl hos menn og $< 1,1$ mg/dl hos kvinner). Studien undersøkte langtidseffekten (2 år) av irbesartan på progresjon til klinisk (åpent) proteinuri (albuminutskillelse i urinen (UAER) > 300 mg/dag, og en økning i albuminutskillelse i urinen på minst 30 % fra baseline). Det på forhånd definerte blodtrykksmålet var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligere antihypertensiva (unntatt ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og dihydropyridinkalsiumblokkere) ble tilføyd ved behov for å nå blodtrykksmålet. Mens sammenlignbare blodtrykk ble oppnådd hos alle behandlingsgruppene, nådde færre personer i irbesartan 300 mg-gruppen (5,2 %) enn i placebo- (14,9 %) eller irbesartan 150 mg-gruppen (9,7 %) endepunktet klinisk proteinuri. Dette viser en 70 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ($p = 0,0004$) for den høyere dosen. En ledsagende forbedring i glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ble ikke observert i de tre første behandlingsmånedene. Forsinkelsen i progresjon til klinisk proteinuri var tydelig allerede etter tre måneder og fortsatte i hele 2-årsperioden. Regresjon til normal albuminuri (< 30 mg/dag) skjedde oftere i irbesartan 300 mg-gruppen (34 %) enn i placebogruppen (21 %).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell

oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Irbesartan absorberes godt etter oral administrering. Studier av absolutt biotilgjengelighet ga verdier på ca. 60–80 %. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til irbesartan signifikant.

Distribution

Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96 % med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet er 53–93 liter.

Biotransformasjon

Etter oral eller intravenøs administrering av ^{14}C irbesartan kommer 80–85 % av sirkulerende plasmaradioaktivitet fra uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren ved glukuronidkonjugering og oksidasjon. Den viktigste sirkulerende metabolitten er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro*-studier tyder på at irbesartan hovedsakelig oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9, mens isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10 til 600 mg. Ved doser over 600 mg (to ganger maksimalt anbefalt dose) var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men mekanismen bak dette er ikke kjent. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås 1,5–2 timer etter oral administrering. Total kropps- og nyreclearance er henholdsvis 157–176 og 3–3,5 ml/min. Terminal elimineringshalveringstid for irbesartan er 11–15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter behandlingsstart med dosering én gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (<20 %) er observert i plasma etter gjentatte doseringer én gang daglig. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensive pasienter. Det var imidlertid ingen forskjell med hensyn til halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og C_{maks} -verdier var også noe høyere hos eldre pasienter (>65 år) sammenlignet med yngre pasienter (18–40 år). Halveringstiden var imidlertid ikke signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både via galle og nyrer. Etter enten oral eller intravenøs administrering av ^{14}C irbesartan, gjenfinnes ca. 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av irbesartandosen utskilles uforandret i urinen.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Irbesartans farmakokinetikk ble undersøkt hos 23 hypertensive barn etter administrering av enkle og flere daglige doser irbesartan (2 mg/kg) opptil en maksimal daglig dose på 150 mg i fire uker. Av disse 23 barna var 21 mulige å sammenligne med farmakokinetikken hos voksne (tolv barn over 12 år, ni barn mellom 6–12 år). Resultatene viste at C_{maks} , AUC og clearance var sammenlignbare med det som er observert hos voksne som får 150 mg irbesartan daglig. En begrenset akkumulering av irbesartan (18 %) i plasma ble observert etter gjentatt dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter i hemodialyse er farmakokinetiske parametere for irbesartan ikke signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er farmakokinetiske parametere for irbesartan ikke signifikant endret. Det er ikke gjort studier hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen evidens for unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotte og ≥ 100 mg/kg/dag hos makaker) en reduksjon i parametere for røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved meget høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økte plasmakonsentrasjoner av urea og kreatinin) hos rotte og makake, og dette antas å være sekundært til den hypotensive effekten av den aktive substansen som fører til nedsatt blodgjennomstrømning i nyrene. Videre induserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos makaker ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene anses å være forårsaket av irbesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske irbesartandoser hos mennesker, synes hyperplasi/ hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Det var ingen evidens for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket i studier med rotter av begge kjønn selv ved orale doser av irbesartan som forårsaket toksisitet hos foreldrene (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert dødsfall ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall gule legemer (corpora lutea), embryoer som fester seg eller levende fostre ble observert. Irbesartan påvirket ikke overlevelse, utvikling eller reproduksjon av avkom. Studier i dyr indikerer at radiomerket irbesartan er oppdaget i rotte- og kaninfostre. Irbesartan utskilles i melk hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksisk effekt (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kanin ble det observert abort eller tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos moren, deriblant dødsfall. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Mikrokrystallinsk cellulose, silifisert
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Kolloidal vannfri silika
Magnesiumstearat
Hypromellose
Hydroksypropylcellulose
Makrogol 6000
Titandioksid (E 171)
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Holdbarhet etter anbrudd av pakningen:
Boksen: 3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i en OPA/Alu/PVC/Alu og PVC/PVDC/Alu-blistre i en eske eller pakket i en HDPE-boks med PP skrukork.

Blistre: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Enhetsdose blister: 56x1 og 100x1 filmdrasjerte tabletter.

Boks: 100 og 250 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Irbesartan Sandoz 150 mg: 08-5681

Irbesartan Sandoz 300 mg : 08-5682

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25.03.2010 / 23.08.2013

10. OPPDATERINGSDATO

22.01.2025