

Aprovel

M R F_f

Sanofi AB

Filmdragerad tablett 300 mg

(vit till gråvit, bikonvex, oval med ett hjärta på en sida och nummer 2873 på den andra, 8,2 x 15,7 mm)

Angiotensin II-antagonist

Aktiv substans:

Irbesartan

ATC-kod:

C09CA04

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-06

Indikationer

Aprovel 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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).

Samtidig användning av Aprovel 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 Interaktioner och Farmakodynamik).

Dosering

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Aprovel givet 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 Aprovel ökas till 300 mg en gång dagligen, eller tillägg av andra blodtryckssänkande medel göras (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet,

Interaktioner och Farmakodynamik). Speciellt har tillägg av ett diuretikum som hydroklortiazid visats ha en additiv effekt till Aprovel (se avsnitt Interaktioner).

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 Aprovel 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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

Speciella 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 Varningar och försiktighet).

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 patienter.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Aprovel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

För oral användning.

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 Aprovel 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 Aprovel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när Aprovel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium och serum-kreatinin nivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Aprovel 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 Farmakodynamik).

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 Interaktioner och Farmakodynamik). 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 Aprovel, särskilt vid nedsatt njurfunktion, overt proteinuri beroende på diabetesrelaterad njursjukdom och/eller

hjärtsvikt. Noggrann kontroll av serumkalium hos risk-patienter rekommenderas (se avsnitt Interaktioner).

Hypoglykemi: Aprovel 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 Interaktioner).

Litium: kombinationen av litium och Aprovel rekommenderas ej (se avsnitt Interaktioner).

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 Aprovel.

Allmänt: hos patienter, vars kärklonus 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 Interaktioner). 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 Farmakodynamik).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIIRAs 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 AIIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Pediatrik 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 Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Hjälpämnen:

Aprovel 300 mg filmdragerad tablett innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Aprovel 300 mg filmdragerad tablett innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Diuretika och andra antihypertensiva medel: andra antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av irbesartan; emellertid har Aprovel 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 Aprovel påbörjas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel innehållande aliskiren eller 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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 ökningar i serum

-kaliumkoncentrationen och är därför inte att rekommendera (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs 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 Varningar och försiktighet).

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.

Graviditet

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 AIIRAs behandling 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 AIIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

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

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

Spädbarn vars mödrar har använt AIIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av APROVEL under amning finns, rekommenderas inte APROVEL utan i stället 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 metaboliter från irbesartan utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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.

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 hypertonipatienter 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 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 ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Aprovel 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, 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

Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar

Mindre vanlig: 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 Varningar och försiktighet)
----------------------	---

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 placebogruppen. Hos hypertoni-patienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde h
-----------------	--

yperkalemi ($\geq 5,5$ mekv/l) hos 46,3 % av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3 % av patienterna i placebogrupper.

Vanliga:

signifikanta öknningar av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7 %) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa öknningar 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.

Pediatriisk 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdosering

Erfarenheter hos vuxna, som exponerats för doser på upp till 900 mg/dag i 8 veckor, visade ingen toxicitet. De troligaste effekterna av överdosering kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa p g a överdosering. Ingen specifik information om behandling av överdosering med Aprovel 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 överdosering. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys.

Farmakodynamik

Farmakoterapeutiskt grupp: Angiotensin-II receptor antagonister, rena.

Verkningsmekanism

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT_1). Den förväntas blockera alla effekter

av angiotensin-II, medierade via AT_1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT_1) 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 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 (dvs 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 Aprovel 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 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 mmHg (systoliskt/diastoliskt).

Effekten av Aprovel 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 3 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 (mellandos), 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 (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 Dosering).

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 Aprovel, amlodipin och placebo. Långtidseffekterna (i genomsnitt 2,6 år) av Aprovel 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 Aprovel, 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 placebogrupperna 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 Microalbuminuria 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 $\leq 1,5$ mg/dl hos män och $< 1,1$ mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Aprovel 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 placebogrupper (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 Aprovel 300 mg gruppen (34 %) än i placebogrupper (21 %).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 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 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.

Pediatrik 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 accumulering 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.

Prekliniska uppgifter

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 laboratorievärden 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 råtta eller kanin.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt: 102,00 mg laktosmonohydrat per filmdragerad tablett.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos

Kiseldioxid

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 3000

Karnaubavax.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Irbesartan

Miljörisk: Användning av irbesartan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Irbesartan bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Irbesartan har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.184 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1342.937 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA, 2008; Ref I).

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA, 2008; Ref I).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC₅₀ 72 h (biomass): 79 000 µg/L

NOEC: 7200 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

EC₅₀ 72 h (growth inhibition): 460 000 µg/L

NOEC: 23 000 µg/L
(Protocol: OECD 201)
(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):
EC₅₀ 48 h (immobilization): 191 000 µg/L
NOEC 48 h: 86 400 µg/L
(Protocol: FDA 4.08/OECD 202)
(Ref III)

EC₅₀ 21 days (reduction in reproduction): 15 600 µg/L
NOEC 21 days (reduction in reproduction): 10 400 µg/L
LOEC 21 days (reduction in reproduction): 23 300 µg/L
(Protocol: OECD 211)
(Ref IV)

Fish (Oncorhynchus mykiss):
LC₅₀ 96 h (mortality) > 290 000 µg/L
(Protocol: OECD 203)
(Ref IV)

Fish (Pimephales promelas):
NOEC 28 days (growth): 7040 µg/L
(Protocol: OECD 210)
(Ref VI)

Other ecotoxicity data:
PNEC = 704 µg/L, lowest EC₅₀/10 using results from the most sensitive chronic toxicity endpoint and an assessment factor of 10 (Long-term results from at least three species of the base set), to

add a safety margin to the toxicity endpoint. The most sensitive species was *Pimephales promelas* for which the NOEC 28 days (growth) was 7040 µg/L.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.184/704 = 0.000261$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase:

“Use of Irbesartan has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Test results showed 22.5 % degradation in 28 days (FDA 3.11/OECD 301)
(Ref VII)

Simulation studies

DT50 in water:

$DT50_{\text{total system}} = 8.7$ (sediment 1) - 12.5 (sediment 2) days. At the end of the study, there were 17.9% (sediment 1) and 23.9% (sediment 2) of parent compound remaining (in 100 days). Ambient extractions were carried out by shaking the sediment/solvent mixture at room temperature for 20 min. Reflux extraction was allowed to proceed for 4 h. The extract solution and sediment solids were separated by centrifugation. The non-extractable radioactivity in selected samples, where this was greater than 10 % of the applied radioactivity, was characterized using an acid/base fractionation procedure.

(Protocol: OECD 308)

(Ref VIII)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

The half-life of Irbesartan was 40.1 days at pH 7, 25°C .

(Protocol: FDA 3.09/OECD111)

(Ref IX)

Photolysis:

Test showed a half-life of 6.41 h at pH 7.

(Protocol: FDA 3.10)

(Ref X)

Justification of chosen degradation phrase:

Irbesartan fails to pass the criteria for ready biodegradability. As $DT50_{\text{total system}} < 32$ days with still more than 15 % of the parent compounds remaining at the end of the study, the correct phrase is:

“Irbesartan is slowly degraded in the environment”.

Bioaccumulation

Partition coefficient:

$\log K_{ow} = 1.13$ at pH 7 (OECD 107)

(Ref XI)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log K_{ow} < 4$ at pH 7, irbesartan has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

The substance is excreted almost exclusively as metabolites with only 2 % as unchanged.

(Ref XII)

Metabolites identified are (1) Tetrazole N2-beta-glucuronide conjugate of irbesartan, (2) monohydroxylated metabolite resulting from omega-1 oxidation of the butyl side chain, (3, 4) two different monohydroxylated metabolites resulting from oxidation of the spirocyclopentane ring, (5) a diol resulting from omega-1 oxidation of the butyl side chain and oxidation of the spirocyclopentane ring, (6) a keto metabolite resulting from further oxidation of the omega-1 monohydroxy metabolite, (7) a keto-alcohol resulting from further oxidation of the omega-1 hydroxyl of the diol, and (8) a carboxylic acid metabolite resulting from oxidation of the terminal methyl group of the butyl side chain.

(Ref XIII)

The pharmacological activity of the metabolites is not known.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- II. Sanofi, internal report: Irbesartan - Acute toxicity to the freshwater green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*. OECD 201. Report # 12534.6285. February 2006.
- III. Sanofi, internal report: Static acute toxicity of Irbesartan (SR47436) to *Daphnia magna*. FDA 4.08. Report # 43075. July 1996.
- IV. Sanofi, internal report: Prolonged toxicity to *Daphnia magna*. OECD 211. Report # BMY1106/064353. February 2007.

- V. Sanofi, internal report: Irbesartan - Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under static-renewal conditions. OECD 203. Report # 12534.6286. February 2006.
- VI. Sanofi, internal report: Irbesartan - Fish early life stage toxicity test for fathead minnow. OECD 210. Report # BMY 1107. February 2007.
- VII. Sanofi, internal report: Aerobic biodegradation in water using 14C-Irbesartan (SR47436). FDA 3.11. Report # 43090. July 1996.
- VIII. Sanofi, internal report: Irbesartan - Aerobic transformation in aquatic sediment systems. OECD 308. Report # BMY 1266. July 2008.
- IX. Sanofi, internal report: Hydrolysis as a function of pH of 14C-Irbesartan (SR47436). FDA 3.09. Report # 43092. August 1996.
- X. Sanofi, internal report: Determination of the aqueous photodegradation of 14C-Irbesartan (SR47436). FDA 3.10. Report # 43089. August 1996.
- XI. Sanofi, internal report: Determination of octanol/water partition coefficient (shake flask method) of Irbesartan (SR47436). FDA 3.02. Report # 43084. July 1996.
- XII. Base de données publique des médicaments, Ministère des affaires sociales et de la santé, online consultation, March 2014:
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/2>
- XIII. Chando TJ, Everett DW, Kahle AD, Starrett AM, Vachharajani N, Shyu WC, Kripalani KJ, Barbhaiya RH. 1998. Biotransformation of Irbesartan in man. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. 26 (5): 408-417.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Vit till gråvit, bikonvex och oval med ett hjärta inpräglad på en sida och nummer 2873 på den andra sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 300 mg vit till gråvit, bikonvex, oval med ett hjärta på en sida och nummer 2873 på den andra, 8,2 x 15,7 mm

98 styck kalenderförpackning, 393:49, F

28 styck kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 300 mg