

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 75 mg tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 75 mg irbesartan.

Hjelpestoff med kjent effekt: 15,37 mg laktosemonohydrat per tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til "off-white", bikonveks og oval formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2771 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aprovel er indisert hos voksne til behandling av essensiell hypertensjon.

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 gitt én gang daglig med eller uten mat. Aprovel i en dose på 150 mg én gang daglig vil generelt gi bedre 24 timers blodtrykkskontroll sammenliknet med 75 mg. Imidlertid kan 75 mg initialt vurderes, spesielt hos pasienter i hemodialyse og hos eldre over 75 år.

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

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes bør behandling innledes med 150 mg irbesartan en gang daglig og titreres opp til 300 mg en gang daglig, som foretrukket vedlikeholdsdose ved behandling av nyresykdom. Nytteten av Aprovel ved nyresykdom hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes er vist i studier hvor irbesartan ble brukt i tillegg til andre antihypertensiva for å nå målblodtrykket (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med redusert nyrefunksjon. Lavere startdose (75 mg) bør vurderes hos pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

Eldre: selv om en bør vurdere å starte med 75 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon: Sikkerhet og effekt av Aprovel hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.8, 5.1 og 5.2 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Andre og tredje trimester under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig bruk av Aprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (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 opptre hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intens diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Aprovel.

Renovaskulær hypertensjon: det er 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 griper inn i renin-angiotensin-aldosteron systemet. Selv om dette ikke er dokumentert for Aprovel, kan man forvente en lignende effekt med angiotensin-II reseptorantagonister.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når Aprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium og kreatinin i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Aprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon.

Hypertensive pasienter med type 2 diabetes og nyresykdom: effekten av irbesartan på renale og kardiovaskulære hendelser var ikke lik i alle undergrupper i en analyse gjennomført i studien av pasienter med avansert nyresykdom. Spesielt var effekten mindre gunstig hos kvinner og ikke-hvite personer (se pkt. 5.1).

Dobbel blokkade 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 blokkade 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 blokkade 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-aldosteron systemet, kan hyperkalemi oppstå under behandling med Aprovel, spesielt ved samtidig nedsatt nyrefunksjon, klinisk proteinuri pga. diabetesrelatert nyresykdom, og/eller hjertesvikt. Nøye monitorering av serum kalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Litium: kombinasjon av litium og Aprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5)

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet brukes hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Aprovel ved slike tilstander.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron systemet (f.eks. pasienter med alvorlig stuvningssvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er akutt hypotensjon, uremi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II reseptorantagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i myokardinfarkt eller hjerneslag. Som sett ved ACE-hemmere, virker irbesartan og de andre angiotensinantagonistene tilsynelatende mindre blodtrykkssenkende hos fargede enn hos ikke-fargede personer, muligens pga. høyere forekomst av lav-renin tilstander hos fargede hypertonikere (se pkt. 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Laktose: dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrisk populasjon: irbesartan har blitt studert hos barn og unge i alderen 6 til 16 år, men tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å anbefale bruk til barn og ungdom før ytterligere data blir tilgjengelig (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, dog er Aprovel trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva som betablokkere, langtidsvirkende kalsiumkanalblokkere og tiazider. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med Aprovel initieres (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller 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-angiotensin systemet, vil samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salttilskudd 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 serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivå.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (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, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og senere regelmessig.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 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, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

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

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon 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 punkt 4.3 og 4.4).

Amming:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Aprovel ved amming, er Aprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan/metabolitter i melk (for detaljer 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

Det er ikke utført undersøkelser vedrørende påvirkningen av irbesartan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at irbesartan påvirker dette. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos pasienter med hypertensjon var insidensen av bivirkninger ikke forskjellig mellom gruppen som fikk irbesartan (56,2 %) og gruppen som fikk placebo (56,5 %). Seponering 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 diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon ble det rapportert 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 diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri, og hyppigere enn i placebogruppen.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: 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 ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Ikke kjent: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Ikke kjent: hyperkalemi

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: rødming

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: hoste

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme/oppkast
Mindre vanlige: diaré, dyspepsi/halsbrann
Ikke kjent: endret smakssans

Sykdommer i lever og galleveier:

Mindre vanlige: gulsott
Ikke kjente: hepatitt, unormal leverfunksjon

Hud- og underhudssykdommer:

Ikke kjent: leukocytoklastisk vaskulitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: muskel-skjelettsmerte*
Ikke kjent: artralgi, myalgi (i noen tilfeller knyttet til økt plasmakreatinkinasenivå), muskeltremper

Sykdommer i nyre og urinveier:

Ikke kjent: nedsatt nyrefunksjon, inkludert 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: tretthet
Mindre vanlige: brystsmerte

Undersøkelser:

Svært vanlige: Hyperkalemi* forekom oftere hos diabetespasienter som ble behandlet med irbesartan enn med placebo. Hos hypertensive diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 29,4 % av pasientene i gruppen som fikk irbesartan 300 mg og hos 22 % av pasientene i placebogruppen. Hos hypertensive diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 46,3 % av pasientene i irbesartangruppen og hos 26,3 % av pasientene i placebogruppen.

Vanlige: signifikante økninger i plasmakreatinkinase ble ofte sett (1,7 %) hos irbesartanbehandlede pasienter. 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 er det observert en reduksjon i hemoglobin* som ikke var klinisk signifikant.

Pediatrisk populasjon:

I en randomisert studie på 318 barn og ungdommer i alderen 6 til 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 kreatininøkning (6,5 %) og forhøyet CK verdi hos 2 % av pasientene.

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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring hos voksne som har fått doser opp til 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. Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med Aprovel. Pasienten bør overvåkes nøye og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Mulige tiltak inkluderer 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: Angiotensin-II antagonister, usammensatte, ATC kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (type AT₁)-antagonist. Den forventes å blokkere alle virkningene av angiotensin-II som er mediert av AT₁-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin-II. Den spesifikke hemmingen av AT₁-reseptorer fører til økning av plasmarenin og angiotensin-II nivå og reduksjon i konsentrasjon av plasma-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 hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten er doserelatert for dosering én gang daglig med tendens til plataeffekt ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg én gang daglig senker liggende og sittende blodtrykk (24 timer etter dosering) med gjennomsnittlig 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) mer enn det som oppnås 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 % sammenliknet med maksimal diastolisk og systolisk respons ved anbefalte doser. Dosering en gang daglig med 150 mg ga samme maksimale effekt og 24 timers respons som dosering to ganger daglig med samme totaldose.

Den antihypertensive effekten av Aprovel er signifikant etter 1-2 uker, med maksimal effekt 4-6 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten opprettholdes ved lang tids behandling. Etter seponering av behandlingen går blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået. Rebound hypertensjon er ikke observert.

Den antihypertensive effekten av 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 på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk).

Effekten av Aprovel påvirkes ikke av alder eller kjønn. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (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.

Pediatrik 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 evaluert hos 318 barn og ungdom i alderen 6 til 16 år med hypertensjon eller med høy risiko (diabetes, familiehistorie med hypertensjon). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline for den primære effektvariabelen (minsteverdi før neste dose – sittende systolisk blodtrykk -

SeSBP) var 11,7 mm Hg (lav dose), 9,3 mm Hg (medium dose) og 13,2 mm Hg (høy dose) etter endt tre ukers behandling. Det var ingen signifikant forskjell mellom disse dosene. Justert gjennomsnittlig endring av sittende diastolisk blodtrykk (SeDBP) var: 3,8 mm Hg (lav dose), 3,2 mm Hg (medium dose) og 5,6 mm Hg (høy dose). I den påfølgende toukersperioden ble pasientene randomisert på nytt til enten aktivt virkestoff eller placebo. Pasientene som mottok placebo hadde økning i SeSBP og SeDBP på 2,4 og 2,0 mm Hg sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mm Hg endringer hos pasientene som mottok ulike doser av irbesartan (se pkt. 4.2).

Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom

IDNT-studien (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) viste at irbesartan reduserer progresjon av nyresykdom hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens og klinisk proteinuri. IDNT var en dobbeltblind, kontrollert, morbiditets- og mortalitetsstudie som sammenlignet Aprovel, amlodipin og placebo. Langtidseffektene (gjennomsnitt 2,6 år) av Aprovel 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 vedlikeholdsdose på 300 mg Aprovel, og fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo, avhengig av toleranse. Typisk fikk pasientene i alle behandlingsgrupper mellom 2 og 4 antihypertensiva (for eksempel diuretika, betablokkere, alfablokkere) for å oppnå et på forhånd definert blodtrykksmål på $\leq 135/85$ mm Hg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk på 10 mm Hg dersom utgangspunktet var > 160 mm Hg. 60 % av pasientene i placebogruppen nådde dette blodtrykksmålet mens antallet var hhv. 76 % og 78 % i irbesartan- og amlodipingruppene. Irbesartan reduserte den relative risikoen i det primære kombinerte endepunktet, som var dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom eller total mortalitet signifikant. Cirka 33 % av pasientene i irbesartangruppen nådde det primære kombinerte renale endepunktet sammenlignet med 39% og 41% i placebo- og amlodipingruppene [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 total mortalitet, mens en positiv trend med hensyn til redusert terminal nyresykdom og signifikant reduksjon i dobling av serumkreatinin ble observert.

Undergrupper, basert på kjønn, rase, alder, diabetesvarighet, baseline blodtrykk, serumkreatinin og grad av albuminuri, ble undersøkt med hensyn på behandlingseffekt. I undergruppene kvinner og fargede, som utgjorde hhv. 32 % og 26% av den totale studiepopulasjonen, ble det ikke sett 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 sett hos kvinner og redusert forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble sett hos menn i irbesartangruppen sammenlignet med placebogruppen. Økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt og slag ble sett hos kvinner som fikk det irbesartanbaserte regimet sammenlignet med det amlodipinbaserte regimet, mens sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt var redusert i totalpopulasjonen. Ingen god forklaring for disse funnene hos kvinner er imidlertid funnet.

Studien IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) viser at irbesartan 300 mg forsinket progresjon av klinisk proteinuri hos pasienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollert, dobbeltblind 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 langtidseffektene (2 år) av Aprovel på progresjon av klinisk (overt) proteinuri (utskillelse av > 300 mg/dag albumin og økning i utskillelse på minst 30 % fra utgangspunktet). Det på forhånd definerte blodtrykksmålet var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligere antihypertensiva (unntatt ACE-hemmere, angiotensin II reseptorantagonister og dihydropyridinkalsiumblokkere) kunne brukes ved behov for å nå blodtrykksmålet. Mens sammenlignbare blodtrykk ble oppnådd hos alle behandlingsgrupper, nådde færre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2 %) enn i placebo- (14,9%) eller irbesartan 150 mg (9,7%) gruppene endepunktet klinisk proteinuri. Dette viser en 70 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ($p = 0,0004$) ved den høyere dosen. En ledsagende forbedring i glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ble ikke observert i de tre første behandlingsmånedene. Forsinkelsen i progresjon til klinisk proteinuri ble påvist allerede etter tre måneder og fortsatte i hele

2 års-perioden. Regresjon til normal albuminuri (< 30 mg/dag) skjedde oftere i Aprovel 300 mg gruppen (34 %) enn i placebogruppen (21%).

Dobbel blokkade 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 sammenliknet 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

Irbesartan absorberes godt etter oral administrering og har absolutt biotilgjengelighet på ca. 60-80 %. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til irbesartan signifikant. Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter.

Distribusjonsvolumet er 53-93 liter. Etter oral eller intravenøs administrering av ¹⁴C 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.

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10-600 mg. Ved doser over 600 mg (to ganger maksimalt anbefalt dose) var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men årsaken til dette er ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter oral administrering. Total kropps- og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Terminal halveringstid 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 hypertonikere. Imidlertid var det ingen forskjell mht. halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og C_{maks}-verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre (18-40 år). Imidlertid var ikke halveringstiden signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

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

Pediatrik populasjon

Irbesartans farmakokinetikk ble undersøkt hos 23 hypertensive barn etter administrering av single og multiple daglige doser irbesartan (2 mg/kg) i maksimum daglig dose på opptil 150 mg i fire uker. Av disse 23 barna var 21 mulige å sammenligne med farmakokinetikken i voksne (tolv barn over 12 år, ni

barn mellom 6 og 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 ved gjentatt dosering en 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 sterkt nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) en reduksjon i parametere for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved meget høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotte og ape og dette antas å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som fører til nedsatt renal blodgjennomstrømming. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene anses for å være forårsaket av irbesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske irbesartandoser hos mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Det var ingen evidens for mutagenisitet, klastogenisitet eller karsinogenisitet.

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 mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *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 toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det observert abort eller tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos moren, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloidal vannholdig silika
Pregelatinisert maisstivelse
Poloksamer 188.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 56 x 1 tabletter i perforert endose PVC/PVDC/aluminium-bliester.

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE (NUMRE)

EU/1/97/046/001-003

EU/1/97/046/010

EU/1/97/046/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.1997

Dato for siste fornyelse: 27.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 150 mg tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mg irbesartan.

Hjelpestoff med kjent effekt: 30,75 mg laktosemonohydrat per tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til "off-white", bikonveks og oval formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2772 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aprovel er indisert hos voksne til behandling av essensiell hypertensjon.

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 gitt én gang daglig med eller uten mat. Aprovel i en dose på 150 mg én gang daglig vil generelt gi bedre 24 timers blodtrykkskontroll sammenliknet med 75 mg. Imidlertid kan 75 mg initialt vurderes, spesielt hos pasienter i hemodialyse og hos eldre over 75 år.

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

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes bør behandling innledes med 150 mg irbesartan en gang daglig og titreres opp til 300 mg en gang daglig, som foretrukket vedlikeholdsdose ved behandling av nyresykdom. Nytteten av Aprovel ved nyresykdom hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes er vist i studier hvor irbesartan ble brukt i tillegg til andre antihypertensiva for å nå målblodtrykket (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med redusert nyrefunksjon. Lavere startdose (75 mg) bør vurderes hos pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

Eldre: selv om en bør vurdere å starte med 75 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon: Sikkerhet og effekt av Aprovel hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.8, 5.1 og 5.2 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Andre og tredje trimester under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig bruk av Aprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (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 opptre hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intens diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Aprovel.

Renovaskulær hypertensjon: det er 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 griper inn i renin-angiotensin-aldosteron systemet. Selv om dette ikke er dokumentert for Aprovel, kan man forvente en lignende effekt med angiotensin-II reseptorantagonister.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når Aprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium og kreatinin i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Aprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon.

Hypertensive pasienter med type 2 diabetes og nyresykdom: effekten av irbesartan på renale og kardiovaskulære hendelser var ikke lik i alle undergrupper i en analyse gjennomført i studien av pasienter med avansert nyresykdom. Spesielt var effekten mindre gunstig hos kvinner og ikke-hvite personer (se pkt. 5.1).

Dobbel blokkade 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 blokkade 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 blokkade 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-aldosteron systemet, kan hyperkalemi oppstå under behandling med Aprovel, spesielt ved samtidig nedsatt nyrefunksjon, klinisk proteinuri pga. diabetesrelatert nyresykdom, og/eller hjertesvikt. Nøye monitorering av serum kalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Litium: kombinasjon av litium og Aprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5)

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet brukes hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Aprovel ved slike tilstander.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron systemet (f.eks. pasienter med alvorlig stuvningssvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er akutt hypotensjon, uremi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II reseptorantagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i myokardinfarkt eller hjerneslag. Som sett ved ACE-hemmere, virker irbesartan og de andre angiotensinantagonistene tilsynelatende mindre blodtrykkssenkende hos fargede enn hos ikke-fargede personer, muligens pga. høyere forekomst av lav-renin tilstander hos fargede hypertonikere (se pkt. 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Laktose: dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrisk populasjon: irbesartan har blitt studert hos barn og unge i alderen 6 til 16 år, men tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å anbefale bruk til barn og ungdom før ytterligere data blir tilgjengelig (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, dog er Aprovel trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva som betablokkere, langtidsvirkende kalsiumkanalblokkere og tiazider. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med Aprovel initieres (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade 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-angiotensin systemet, vil samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salttilskudd 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 serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivå.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (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, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og senere regelmessig.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan: i kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksin farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 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, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

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

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon 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 punkt 4.3 og 4.4).

Amming:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Aprovel ved amming, er Aprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan/metabolitter i melk (for detaljer 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

Det er ikke utført undersøkelser vedrørende påvirkningen av irbesartan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at irbesartan påvirker dette. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos pasienter med hypertensjon var insidensen av bivirkninger ikke forskjellig mellom gruppen som fikk irbesartan (56,2 %) og gruppen som fikk placebo (56,5 %). Seponering 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 diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon ble det rapportert 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 diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri, og hyppigere enn i placebogruppen.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: 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 ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Ikke kjent: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Ikke kjent: hyperkalemi

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: rødming

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: hoste

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme/oppkast
Mindre vanlige: diaré, dyspepsi/halsbrann
Ikke kjent: endret smakssans

Sykdommer i lever og galleveier:

Mindre vanlige: gulsott
Ikke kjente: hepatitt, unormal leverfunksjon

Hud- og underhudssykdommer:

Ikke kjent: leukocytoklastisk vaskulitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: muskel-skjelettsmerte*
Ikke kjent: artralgi, myalgi (i noen tilfeller knyttet til økt plasmakreatinkinasenivå), muskeltremper

Sykdommer i nyre og urinveier:

Ikke kjent: nedsatt nyrefunksjon, inkludert 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: tretthet
Mindre vanlige: brystsmerte

Undersøkelser:

Svært vanlige: Hyperkalemi* forekom oftere hos diabetespasienter som ble behandlet med irbesartan enn med placebo. Hos hypertensive diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 29,4 % av pasientene i gruppen som fikk irbesartan 300 mg og hos 22 % av pasientene i placebogruppen. Hos hypertensive diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 46,3 % av pasientene i irbesartangruppen og hos 26,3 % av pasientene i placebogruppen.

Vanlige: signifikante økninger i plasmakreatinkinase ble ofte sett (1,7 %) hos irbesartanbehandlede pasienter. 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 er det observert en reduksjon i hemoglobin* som ikke var klinisk signifikant.

Pediatrisk populasjon:

I en randomisert studie på 318 barn og ungdommer i alderen 6 til 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 kreatininøkning (6,5 %) og forhøyet CK verdi hos 2 % av pasientene.

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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring hos voksne som har fått doser opp til 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. Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med Aprovel. Pasienten bør overvåkes nøye og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Mulige tiltak inkluderer 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: Angiotensin-II antagonister, usammensatte, ATC kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (type AT₁)-antagonist. Den forventes å blokkere alle virkningene av angiotensin-II som er mediert av AT₁-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin-II. Den spesifikke hemmingen av AT₁-reseptorer fører til økning av plasmarenin og angiotensin-II nivå og reduksjon i konsentrasjon av plasma-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 hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten er doserelatert for dosering én gang daglig med tendens til plataeffekt ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg én gang daglig senker liggende og sittende blodtrykk (24 timer etter dosering) med gjennomsnittlig 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) mer enn det som oppnås 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 % sammenliknet med maksimal diastolisk og systolisk respons ved anbefalte doser. Dosering en gang daglig med 150 mg ga samme maksimale effekt og 24 timers respons som dosering to ganger daglig med samme totaldose.

Den antihypertensive effekten av Aprovel er signifikant etter 1-2 uker, med maksimal effekt 4-6 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten opprettholdes ved lang tids behandling. Etter seponering av behandlingen går blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået. Rebound hypertensjon er ikke observert.

Den antihypertensive effekten av 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 på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk).

Effekten av Aprovel påvirkes ikke av alder eller kjønn. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (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.

Pediatrik 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 evaluert hos 318 barn og ungdom i alderen 6 til 16 år med hypertensjon eller med høy risiko (diabetes, familiehistorie med hypertensjon). Gjennomsnittlig reduksjon fra

baseline for den primære effektvariabelen (minsteverdi før neste dose – sittende systolisk blodtrykk - SeSBP) var 11,7 mm Hg (lav dose), 9,3 mm Hg (medium dose) og 13,2 mm Hg (høy dose) etter endt tre ukers behandling. Det var ingen signifikant forskjell mellom disse dosene. Justert gjennomsnittlig endring av sittende diastolisk blodtrykk (SeDBP) var: 3,8 mm Hg (lav dose), 3,2 mm Hg (medium dose) og 5,6 mm Hg (høy dose). I den påfølgende toukersperioden ble pasientene randomisert på nytt til enten aktivt virkestoff eller placebo. Pasientene som mottok placebo hadde økning i SeSBP og SeDBP på 2,4 og 2,0 mm Hg sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mm Hg endringer hos pasientene som mottok ulike doser av irbesartan (se pkt. 4.2).

Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom

IDNT-studien (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) viste at irbesartan reduserer progresjon av nyresykdom hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens og klinisk proteinuri. IDNT var en dobbeltblind, kontrollert, morbiditets- og mortalitetsstudie som sammenlignet Aprovel, amlodipin og placebo. Langtidseffektene (gjennomsnitt 2,6 år) av Aprovel på progresjon av nyresykdom og total mortalitet ble undersøkt hos 1715 hypertensive pasienter med type 2 diabetes, proteinuri \geq 900 mg/dag og serumkreatinin mellom 1,0-3,0 mg/dl. Pasientene ble titrert fra 75 mg til vedlikeholdsdose på 300 mg Aprovel, og fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo, avhengig av toleranse. Typisk fikk pasientene i alle behandlingsgrupper mellom 2 og 4 antihypertensiva (for eksempel diuretika, betablokkere, alfablokkere) for å oppnå et på forhånd definert blodtrykksmål på \leq 135/85 mm Hg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk på 10 mm Hg dersom utgangspunktet var $>$ 160 mm Hg. 60 % av pasientene i placebogruppen nådde dette blodtrykksmålet mens antallet var hhv. 76 % og 78 % i irbesartan- og amlodipingruppene. Irbesartan reduserte den relative risikoen i det primære kombinerte endepunktet, som var dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom eller total mortalitet signifikant. Cirka 33 % av pasientene i irbesartangruppen nådde det primære kombinerte renale endepunktet sammenlignet med 39% og 41% i placebo- og amlodipingruppene [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 total mortalitet, mens en positiv trend med hensyn til redusert terminal nyresykdom og signifikant reduksjon i dobling av serumkreatinin ble observert.

Undergrupper, basert på kjønn, rase, alder, diabetesvarighet, baseline blodtrykk, serumkreatinin og grad av albuminuri, ble undersøkt med hensyn på behandlingseffekt. I undergruppene kvinner og fargede, som utgjorde hhv. 32 % og 26% av den totale studiepopulasjonen, ble det ikke sett 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 sett hos kvinner og redusert forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble sett hos menn i irbesartangruppen sammenlignet med placebogruppen. Økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt og slag ble sett hos kvinner som fikk det irbesartanbaserte regimet sammenlignet med det amlodipinbaserte regimet, mens sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt var redusert i totalpopulasjonen. Ingen god forklaring for disse funnene hos kvinner er imidlertid funnet.

Studien IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) viser at irbesartan 300 mg forsinket progresjon av klinisk proteinuri hos pasienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollert, dobbeltblind 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 langtidseffektene (2 år) av Aprovel på progresjon av klinisk (overt) proteinuri (utskillelse av $>$ 300 mg/dag albumin og økning i utskillelse på minst 30 % fra utgangspunktet). Det på forhånd definerte blodtrykksmålet var \leq 135/85 mmHg. Ytterligere antihypertensiva (unntatt ACE-hemmere, angiotensin II reseptorantagonister og dihydropyridinkalsiumblokkere) kunne brukes ved behov for å nå blodtrykksmålet. Mens sammenlignbare blodtrykk ble oppnådd hos alle behandlingsgrupper, nådde færre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2 %) enn i placebo- (14,9%) eller irbesartan 150 mg (9,7%) gruppene endepunktet klinisk proteinuri. Dette viser en 70 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ($p = 0,0004$) ved den høyere dosen. En ledsagende forbedring i glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ble ikke observert i de tre første behandlingsmånedene. Forsinkelsen i progresjon til klinisk proteinuri ble påvist allerede etter tre måneder og fortsatte i hele

2 års-perioden. Regresjon til normal albuminuri (< 30 mg/dag) skjedde oftere i Aprovel 300 mg gruppen (34 %) enn i placebogruppen (21%).

Dobbel blokkade 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 sammenliknet 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

Irbesartan absorberes godt etter oral administrering og har absolutt biotilgjengelighet på ca. 60-80 %. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til irbesartan signifikant. Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter.

Distribusjonsvolumet er 53-93 liter. Etter oral eller intravenøs administrering av ¹⁴C 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.

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10-600 mg. Ved doser over 600 mg (to ganger maksimalt anbefalt dose) var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men årsaken til dette er ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter oral administrering. Total kropps- og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Terminal halveringstid 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 hypertenikere. Imidlertid var det ingen forskjell mht. halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og C_{maks}-verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre (18-40 år). Imidlertid var ikke halveringstiden signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

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

Pediatrik populasjon

Irbesartans farmakokinetikk ble undersøkt hos 23 hypertensive barn etter administrering av single og multiple daglige doser irbesartan (2 mg/kg) i maksimum daglig dose på opptil 150 mg i fire uker. Av disse 23 barna var 21 mulige å sammenligne med farmakokinetikken i voksne (tolv barn over 12 år, ni

barn mellom 6 og 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 ved gjentatt dosering en 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 sterkt nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) en reduksjon i parametere for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved meget høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotte og ape og dette antas å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som fører til nedsatt renal blodgjennomstrømming. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene anses for å være forårsaket av irbesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske irbesartandoser hos mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Det var ingen evidens for mutagenisitet, klastogenisitet eller karsinogenisitet.

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 mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *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 toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det observert abort eller tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos moren, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloidal vannholdig silika
Pregelatinisert maisstivelse
Poloksamer 188.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 56 x 1 tabletter i perforert endose PVC/PVDC/aluminium-bliester.

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE (NUMRE)

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.1997

Dato for siste fornyelse: 27.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 300 mg tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 300 mg irbesartan.

Hjelpestoff med kjent effekt: 61,50 mg laktosemonohydrat per tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til "off-white", bikonveks og oval formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2773 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aprovel er indisert hos voksne til behandling av essensiell hypertensjon.

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 gitt én gang daglig med eller uten mat. Aprovel i en dose på 150 mg én gang daglig vil generelt gi bedre 24 timers blodtrykkskontroll sammenliknet med 75 mg. Imidlertid kan 75 mg initialt vurderes, spesielt hos pasienter i hemodialyse og hos eldre over 75 år.

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

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes bør behandling innledes med 150 mg irbesartan en gang daglig og titreres opp til 300 mg en gang daglig, som foretrukket vedlikeholdsdose ved behandling av nyresykdom. Nytteten av Aprovel ved nyresykdom hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes er vist i studier hvor irbesartan ble brukt i tillegg til andre antihypertensiva for å nå målblodtrykket (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med redusert nyrefunksjon. Lavere startdose (75 mg) bør vurderes hos pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

Eldre: selv om en bør vurdere å starte med 75 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon: Sikkerhet og effekt av Aprovel hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.8, 5.1 og 5.2 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Andre og tredje trimester under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig bruk av Aprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravaskulært volumtap: symptomatisk hypotensjon, spesielt etter første dose, kan opptre hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intens diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Aprovel.

Renovaskulær hypertensjon: det er 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 griper inn i renin-angiotensin-aldosteron systemet. Selv om dette ikke er dokumentert for Aprovel, kan man forvente en lignende effekt med angiotensin-II reseptorantagonister.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når Aprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium og kreatinin i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Aprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon.

Hypertensive pasienter med type 2 diabetes og nyresykdom: effekten av irbesartan på renale og kardiovaskulære hendelser var ikke lik i alle undergrupper i en analyse gjennomført i studien av pasienter med avansert nyresykdom. Spesielt var effekten mindre gunstig hos kvinner og ikke-hvite personer (se pkt. 5.1).

Dobbel blokkade 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 blokkade 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 blokkade 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-aldosteron systemet, kan hyperkalemi oppstå under behandling med Aprovel, spesielt ved samtidig nedsatt nyrefunksjon, klinisk proteinuri pga. diabetesrelatert nyresykdom, og/eller hjertesvikt. Nøye monitorering av serum kalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Litium: kombinasjon av litium og Aprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5)

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet brukes hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Aprovel ved slike tilstander.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron systemet (f.eks. pasienter med alvorlig stuvningssvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er akutt hypotensjon, uremi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II reseptorantagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i myokardinfarkt eller hjerneslag. Som sett ved ACE-hemmere, virker irbesartan og de andre angiotensinantagonistene tilsynelatende mindre blodtrykkssenkende hos fargede enn hos ikke-fargede personer, muligens pga. høyere forekomst av lav-renin tilstander hos fargede hypertonikere (se pkt. 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Laktose: dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrisk populasjon: irbesartan har blitt studert hos barn og unge i alderen 6 til 16 år, men tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å anbefale bruk til barn og ungdom før ytterligere data blir tilgjengelig (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, dog er Aprovel trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva som betablokkere, langtidsvirkende kalsiumkanalblokkere og tiazider. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med Aprovel initieres (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade 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-angiotensin systemet, vil samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salttilskudd 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 serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivå.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (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, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og senere regelmessig.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 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, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon 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 punkt 4.3 og 4.4).

Amming:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Aprovel ved amming, er Aprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan/metabolitter i melk (for detaljer 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

Det er ikke utført undersøkelser vedrørende påvirkningen av irbesartan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at irbesartan påvirker dette. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos pasienter med hypertensjon var insidensen av bivirkninger ikke forskjellig mellom gruppen som fikk irbesartan (56,2 %) og gruppen som fikk placebo (56,5 %). Seponering 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 diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon ble det rapportert 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 diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri, og hyppigere enn i placebogruppen.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: 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 ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Ikke kjent: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Ikke kjent: hyperkalemi

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: rødming

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: hoste

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme/oppkast
Mindre vanlige: diaré, dyspepsi/halsbrann
Ikke kjent: endret smakssans

Sykdommer i lever og galleveier:

Mindre vanlige: gulsott
Ikke kjente: hepatitt, unormal leverfunksjon

Hud- og underhudssykdommer:

Ikke kjent: leukocytoklastisk vaskulitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: muskel-skjelettsmerte*
Ikke kjent: artralgi, myalgi (i noen tilfeller knyttet til økt plasmakreatinkinasenivå), muskeltremper

Sykdommer i nyre og urinveier:

Ikke kjent: nedsatt nyrefunksjon, inkludert 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: tretthet
Mindre vanlige: brystsmerte

Undersøkelser:

Svært vanlige: Hyperkalemi* forekom oftere hos diabetespasienter som ble behandlet med irbesartan enn med placebo. Hos hypertensive diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 29,4 % av pasientene i gruppen som fikk irbesartan 300 mg og hos 22 % av pasientene i placebogruppen. Hos hypertensive diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 46,3 % av pasientene i irbesartangruppen og hos 26,3 % av pasientene i placebogruppen.

Vanlige: signifikante økninger i plasmakreatinkinase ble ofte sett (1,7 %) hos irbesartanbehandlede pasienter. 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 er det observert en reduksjon i hemoglobin* som ikke var klinisk signifikant.

Pediatrisk populasjon:

I en randomisert studie på 318 barn og ungdommer i alderen 6 til 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 kreatininøkning (6,5 %) og forhøyet CK verdi hos 2 % av pasientene.

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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring hos voksne som har fått doser opp til 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. Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med Aprovel. Pasienten bør overvåkes nøye og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Mulige tiltak inkluderer 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: Angiotensin-II antagonister, usammensatte, ATC kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (type AT₁)-antagonist. Den forventes å blokkere alle virkningene av angiotensin-II som er mediert av AT₁-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin-II. Den spesifikke hemmingen av AT₁-reseptorer fører til økning av plasmarenin og angiotensin-II nivå og reduksjon i konsentrasjon av plasma-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 hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten er doserelatert for dosering én gang daglig med tendens til plataeffekt ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg én gang daglig senker liggende og sittende blodtrykk (24 timer etter dosering) med gjennomsnittlig 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) mer enn det som oppnås 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 % sammenliknet med maksimal diastolisk og systolisk respons ved anbefalte doser. Dosering en gang daglig med 150 mg ga samme maksimale effekt og 24 timers respons som dosering to ganger daglig med samme totaldose.

Den antihypertensive effekten av Aprovel er signifikant etter 1-2 uker, med maksimal effekt 4-6 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten opprettholdes ved lang tids behandling. Etter seponering av behandlingen går blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået. Rebound hypertensjon er ikke observert.

Den antihypertensive effekten av 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 på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk).

Effekten av Aprovel påvirkes ikke av alder eller kjønn. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (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.

Pediatrik 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 evaluert hos 318 barn og ungdom i alderen 6 til 16 år med hypertensjon eller med høy risiko (diabetes, familiehistorie med hypertensjon). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline for den primære effektvariabelen (minsteverdi før neste dose – sittende systolisk blodtrykk -

SeSBP) var 11,7 mm Hg (lav dose), 9,3 mm Hg (medium dose) og 13,2 mm Hg (høy dose) etter endt tre ukers behandling. Det var ingen signifikant forskjell mellom disse dosene. Justert gjennomsnittlig endring av sittende diastolisk blodtrykk (SeDBP) var: 3,8 mm Hg (lav dose), 3,2 mm Hg (medium dose) og 5,6 mm Hg (høy dose). I den påfølgende toukersperioden ble pasientene randomisert på nytt til enten aktivt virkestoff eller placebo. Pasientene som mottok placebo hadde økning i SeSBP og SeDBP på 2,4 og 2,0 mm Hg sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mm Hg endringer hos pasientene som mottok ulike doser av irbesartan (se pkt. 4.2).

Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom

IDNT-studien (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) viste at irbesartan reduserer progresjon av nyresykdom hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens og klinisk proteinuri. IDNT var en dobbeltblind, kontrollert, morbiditets- og mortalitetsstudie som sammenlignet Aprovel, amlodipin og placebo. Langtidseffektene (gjennomsnitt 2,6 år) av Aprovel 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 vedlikeholdsdose på 300 mg Aprovel, og fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo, avhengig av toleranse. Typisk fikk pasientene i alle behandlingsgrupper mellom 2 og 4 antihypertensiva (for eksempel diuretika, betablokkere, alfablokkere) for å oppnå et på forhånd definert blodtrykksmål på $\leq 135/85$ mm Hg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk på 10 mm Hg dersom utgangspunktet var > 160 mm Hg. 60 % av pasientene i placebogruppen nådde dette blodtrykksmålet mens antallet var hhv. 76 % og 78 % i irbesartan- og amlodipingruppene. Irbesartan reduserte den relative risikoen i det primære kombinerte endepunktet, som var dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom eller total mortalitet signifikant. Cirka 33 % av pasientene i irbesartangruppen nådde det primære kombinerte renale endepunktet sammenlignet med 39% og 41% i placebo- og amlodipingruppene [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 total mortalitet, mens en positiv trend med hensyn til redusert terminal nyresykdom og signifikant reduksjon i dobling av serumkreatinin ble observert.

Undergrupper, basert på kjønn, rase, alder, diabetesvarighet, baseline blodtrykk, serumkreatinin og grad av albuminuri, ble undersøkt med hensyn på behandlingseffekt. I undergruppene kvinner og fargede, som utgjorde hhv. 32 % og 26% av den totale studiepopulasjonen, ble det ikke sett 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 sett hos kvinner og redusert forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble sett hos menn i irbesartangruppen sammenlignet med placebogruppen. Økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt og slag ble sett hos kvinner som fikk det irbesartanbaserte regimet sammenlignet med det amlodipinbaserte regimet, mens sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt var redusert i totalpopulasjonen. Ingen god forklaring for disse funnene hos kvinner er imidlertid funnet.

Studien IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) viser at irbesartan 300 mg forsinket progresjon av klinisk proteinuri hos pasienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollert, dobbeltblind 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 langtidseffektene (2 år) av Aprovel på progresjon av klinisk (overt) proteinuri (utskillelse av > 300 mg/dag albumin og økning i utskillelse på minst 30 % fra utgangspunktet). Det på forhånd definerte blodtrykksmålet var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligere antihypertensiva (unntatt ACE-hemmere, angiotensin II reseptorantagonister og dihydropyridinkalsiumblokkere) kunne brukes ved behov for å nå blodtrykksmålet. Mens sammenlignbare blodtrykk ble oppnådd hos alle behandlingsgrupper, nådde færre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2 %) enn i placebo- (14,9%) eller irbesartan 150 mg (9,7%) gruppene endepunktet klinisk proteinuri. Dette viser en 70 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ($p = 0,0004$) ved den høyere dosen. En ledsagende forbedring i glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ble ikke observert i de tre første behandlingsmånedene. Forsinkelsen i progresjon til klinisk proteinuri ble påvist allerede etter tre måneder og fortsatte i hele

2 års-perioden. Regresjon til normal albuminuri (< 30 mg/dag) skjedde oftere i Aprovel 300 mg gruppen (34 %) enn i placebogruppen (21%).

Dobbel blokkade 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

Irbesartan absorberes godt etter oral administrering og har absolutt biotilgjengelighet på ca. 60-80 %. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til irbesartan signifikant. Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet er 53-93 liter. Etter oral eller intravenøs administrering av ¹⁴C 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.

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10-600 mg. Ved doser over 600 mg (to ganger maksimalt anbefalt dose) var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men årsaken til dette er ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter oral administrering. Total kropps- og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Terminal halveringstid 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 hypertonikere. Imidlertid var det ingen forskjell mht. halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og C_{maks}-verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre (18-40 år). Imidlertid var ikke halveringstiden signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

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

Pediatrik populasjon

Irbesartans farmakokinetikk ble undersøkt hos 23 hypertensive barn etter administrering av single og multiple daglige doser irbesartan (2 mg/kg) i maksimum daglig dose på opptil 150 mg i fire uker. Av disse 23 barna var 21 mulige å sammenligne med farmakokinetikken i voksne (tolv barn over 12 år, ni

barn mellom 6 og 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 ved gjentatt dosering en 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 sterkt nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) en reduksjon i parametere for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved meget høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotte og ape og dette antas å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som fører til nedsatt renal blodgjennomstrømming. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene anses for å være forårsaket av irbesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske irbesartandoser hos mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Det var ingen evidens for mutagenisitet, klastogenisitet eller karsinogenisitet.

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 mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *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 toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det observert abort eller tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos moren, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloidal vannholdig silika
Pregelatinisert maisstivelse
Poloksamer 188.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.

Esker med 56 x 1 tabletter i perforert endose PVC/PVDC/aluminium-bliester.

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE (NUMRE)

EU/1/97/046/007-009

EU/1/97/046/012

EU/1/97/046/015

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.1997

Dato for siste fornyelse: 27.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 75 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 75 mg irbesartan.

Hjelpestoff med kjent effekt: 25,50 mg laktosemonohydrat per filmdrasjert tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Hvit til "off-white", bikonveks og oval formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2871 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aprovel er indisert hos voksne til behandling av essensiell hypertensjon.

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 gitt én gang daglig med eller uten mat. Aprovel i en dose på 150 mg én gang daglig vil generelt gi bedre 24 timers blodtrykkskontroll sammenliknet med 75 mg. Imidlertid kan 75 mg initialt vurderes, spesielt hos pasienter i hemodialyse og hos eldre over 75 år.

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

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes bør behandling innledes med 150 mg irbesartan en gang daglig og titreres opp til 300 mg en gang daglig, som foretrukket vedlikeholdsdose ved behandling av nyresykdom. Nytteten av Aprovel ved nyresykdom hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes er vist i studier hvor irbesartan ble brukt i tillegg til andre antihypertensiva for å nå målblodtrykket (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med redusert nyrefunksjon. Lavere startdose (75 mg) bør vurderes hos pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

Eldre: selv om en bør vurdere å starte med 75 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon: Sikkerhet og effekt av Aprovel hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.8, 5.1 og 5.2> men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Andre og tredje trimester under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig bruk av Aprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (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 opptre hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intens diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Aprovel.

Renovaskulær hypertensjon: det er 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 griper inn i renin-angiotensin-aldosteron systemet. Selv om dette ikke er dokumentert for Aprovel, kan man forvente en lignende effekt med angiotensin-II reseptorantagonister.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når Aprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium og kreatinin i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Aprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon.

Hypertensive pasienter med type 2 diabetes og nyresykdom: effekten av irbesartan på renale og kardiovaskulære hendelser var ikke lik i alle undergrupper i en analyse gjennomført i studien av pasienter med avansert nyresykdom. Spesielt var effekten mindre gunstig 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-aldosteron systemet, kan hyperkalemi oppstå under behandling med Aprovel, spesielt ved samtidig nedsatt nyrefunksjon, klinisk proteinuri pga. diabetesrelatert nyresykdom, og/eller hjertesvikt. Nøye monitorering av serum kalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Litium: kombinasjon av litium og Aprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet brukes hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Aprovel ved slike tilstander.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron systemet (f.eks. pasienter med alvorlig stuvningssvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er akutt hypotensjon, uremi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II reseptorantagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i myokardinfarkt eller hjerneslag. Som sett ved ACE-hemmere, virker irbesartan og de andre angiotensinantagonistene tilsynelatende mindre blodtrykkssenkende hos fargede enn hos ikke-fargede personer, muligens pga. høyere forekomst av lav-renin tilstander hos fargede hypertonikere (se pkt. 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Laktose: dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrisk populasjon: irbesartan har blitt studert hos barn og unge i alderen 6 til 16 år, men tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å anbefale bruk til barn og ungdom før ytterligere data blir tilgjengelig (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, dog er Aprovel trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva som betablokkere, langtidsvirkende kalsiumkanalblokkere og tiazider. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med Aprovel initieres (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade 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-angiotensin systemet, vil samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salttilskudd 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 serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivå.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (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, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og senere regelmessig.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 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, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

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

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon 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 punkt 4.3 og 4.4).

Amming:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Aprovel ved amming, er Aprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan/metabolitter i melk (for detaljer 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

Det er ikke utført undersøkelser vedrørende påvirkningen av irbesartan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at irbesartan påvirker dette. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos pasienter med hypertensjon var insidensen av bivirkninger ikke forskjellig mellom gruppen som fikk irbesartan (56,2 %) og gruppen som fikk placebo (56,5 %). Seponering 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 diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon ble det rapportert 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 diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri, og hyppigere enn i placebogruppen.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: 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 ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Ikke kjent: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Ikke kjent: hyperkalemi

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: rødming

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: hoste

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme/oppkast
Mindre vanlige: diaré, dyspepsi/halsbrann
Ikke kjent: endret smakssans

Sykdommer i lever og galleveier:

Mindre vanlige: gulsott
Ikke kjente: hepatitt, patologisk leverfunksjon

Hud- og underhudssykdommer:

Ikke kjent: leukocytoklastisk vaskulitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: muskel-skjelettsmerte*
Ikke kjent: artralgi, myalgi (i noen tilfeller knyttet til økt plasmakreatinkinasenivå), muskeltremper

Sykdommer i nyre og urinveier:

Ikke kjent: nedsatt nyrefunksjon, inkludert 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: tretthet
Mindre vanlige: brystsmerte

Undersøkelser:

Svært vanlige: Hyperkalemi* forekom oftere hos diabetespasienter som ble behandlet med irbesartan enn med placebo. Hos hypertensive diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 29,4 % av pasientene i gruppen som fikk irbesartan 300 mg og hos 22 % av pasientene i placebogruppen. Hos hypertensive diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 46,3 % av pasientene i irbesartangruppen og hos 26,3 % av pasientene i placebogruppen.

Vanlige: signifikante økninger i plasmakreatinkinase ble ofte sett (1,7 %) hos irbesartanbehandlede pasienter. 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 er det observert en reduksjon i hemoglobin* som ikke var klinisk signifikant.

Pediatrisk populasjon:

I en randomisert studie på 318 barn og ungdommer i alderen 6 til 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 kreatininøkning (6,5 %) og forhøyet CK verdi hos 2 % av pasientene.

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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring hos voksne som har fått doser opp til 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. Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med Aprovel. Pasienten bør overvåkes nøye og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Mulige tiltak inkluderer 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: Angiotensin-II antagonister, usammensatte, ATC kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (type AT₁)-antagonist. Den forventes å blokkere alle virkningene av angiotensin-II som er mediert av AT₁-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin-II. Den spesifikke hemmingen av AT₁-reseptorer fører til økning av plasmarenin og angiotensin-II nivå og reduksjon i konsentrasjon av plasma-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 plataeffekt ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg én gang daglig senker liggende og sittende blodtrykk (24 timer etter dosering) med gjennomsnittlig 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) mer enn det som oppnås 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% sammenliknet med maksimal diastolisk og systolisk respons ved anbefalte doser. Dosering en gang daglig med 150 mg ga samme maksimale effekt og 24 timers respons som dosering to ganger daglig med samme totaldose.

Den antihypertensive effekten av Aprovel er signifikant etter 1-2 uker, med maksimal effekt 4-6 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten opprettholdes ved lang tids behandling. Etter seponering av behandlingen går blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået. Rebound hypertensjon er ikke observert.

Den antihypertensive effekten av 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 på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk).

Effekten av Aprovel påvirkes ikke av alder eller kjønn. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (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.

Pediatrik 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 evaluert hos 318 barn og ungdom i alderen 6 til 16 år med hypertensjon eller med høy risiko (diabetes, familiehistorie med hypertensjon). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline for den primære effektvariabelen (minsteverdi før neste dose – sittende systolisk blodtrykk -

SeSBP) var 11,7 mm Hg (lav dose), 9,3 mm Hg (medium dose) og 13,2 mm Hg (høy dose) etter endt tre ukers behandling. Det var ingen signifikant forskjell mellom disse dosene. Justert gjennomsnittlig endring av sittende diastolisk blodtrykk (SeDBP) var: 3,8 mm Hg (lav dose), 3,2 mm Hg (medium dose) og 5,6 mm Hg (høy dose). I den påfølgende toukersperioden ble pasientene randomisert på nytt til enten aktivt virkestoff eller placebo. Pasientene som mottok placebo hadde økning i SeSBP og SeDBP på 2,4 og 2,0 mm Hg sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mm Hg endringer hos pasientene som mottok ulike doser av irbesartan (se pkt. 4.2).

Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom

IDNT-studien (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) viste at irbesartan reduserer progresjon av nyresykdom hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens og klinisk proteinuri. IDNT var en dobbeltblind, kontrollert, morbiditets- og mortalitetsstudie som sammenlignet Aprovel, amlodipin og placebo. Langtidseffektene (gjennomsnitt 2,6 år) av Aprovel 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 vedlikeholdsdose på 300 mg Aprovel, og fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo, avhengig av toleranse. Typisk fikk pasientene i alle behandlingsgrupper mellom 2 og 4 antihypertensiva (for eksempel diuretika, betablokkere, alfablokkere) for å oppnå et på forhånd definert blodtrykksmål på $\leq 135/85$ mm Hg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk på 10 mm Hg dersom utgangspunktet var > 160 mm Hg. 60% av pasientene i placebogruppen nådde dette blodtrykksmålet mens antallet var hhv. 76% og 78% i irbesartan- og amlodipingruppene. Irbesartan reduserte den relative risikoen i det primære kombinerte endepunktet, som var dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom eller total mortalitet signifikant. Cirka 33% av pasientene i irbesartangruppen nådde det primære kombinerte renale endepunktet sammenlignet med 39% og 41% i placebo- og amlodipingruppene [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 total mortalitet, mens en positiv trend med hensyn til redusert terminal nyresykdom og signifikant reduksjon i dobling av serumkreatinin ble observert.

Undergrupper, basert på kjønn, rase, alder, diabetesvarighet, baseline blodtrykk, serumkreatinin og grad av albuminuri, ble undersøkt med hensyn på behandlingseffekt. I undergruppene kvinner og fargede, som utgjorde hhv. 32% og 26% av den totale studiepopulasjonen, ble det ikke sett 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 sett hos kvinner og redusert forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble sett hos menn i irbesartangruppen sammenlignet med placebogruppen. Økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt og slag ble sett hos kvinner som fikk det irbesartanbaserte regimet sammenlignet med det amlodipinbaserte regimet, mens sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt var redusert i totalpopulasjonen. Ingen god forklaring for disse funnene hos kvinner er imidlertid funnet.

Studien IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) viser at irbesartan 300 mg forsinket progresjon av klinisk proteinuri hos pasienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollert, dobbeltblind 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 langtidseffektene (2 år) av Aprovel på progresjon av klinisk (overt) proteinuri (utskillelse av > 300 mg/dag albumin og økning i utskillelse på minst 30 % fra utgangspunktet). Det på forhånd definerte blodtrykksmålet var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligere antihypertensiva (unntatt ACE-hemmere, angiotensin II reseptorantagonister og dihydropyridinkalsiumblokkere) kunne brukes ved behov for å nå blodtrykksmålet. Mens sammenlignbare blodtrykk ble oppnådd hos alle behandlingsgrupper, nådde færre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2 %) enn i placebo- (14,9 %) eller irbesartan 150 mg (9,7 %) gruppene endepunktet klinisk proteinuri. Dette viser en 70 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ($p = 0,0004$) ved den høyere dosen. En ledsagende forbedring i glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ble ikke observert i de tre første behandlingsmånedene. Forsinkelsen i progresjon til klinisk proteinuri ble påvist allerede etter tre måneder og fortsatte i hele

2 års-perioden. Regresjon til normal albuminuri (< 30 mg/dag) skjedde oftere i Aprovel 300 mg gruppen (34 %) enn i placebogruppen (21 %).

Dobbel blokkade 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

Irbesartan absorberes godt etter oral administrering og har absolutt biotilgjengelighet på ca. 60-80 %. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til irbesartan signifikant. Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96 % med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet er 53-93 liter. Etter oral eller intravenøs administrering av ¹⁴C 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.

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10-600 mg. Ved doser over 600 mg (to ganger maksimalt anbefalt dose) var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men årsaken til dette er ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter oral administrering. Total kropps- og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Terminal halveringstid 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 hypertonikere. Imidlertid var det ingen forskjell mht. halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og C_{maks}-verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre (18-40 år). Imidlertid var ikke halveringstiden signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

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

Pediatrik populasjon:

Irbesartans farmakokinetikk ble undersøkt hos 23 hypertensive barn etter administrering av single og multiple daglige doser irbesartan (2 mg/kg) i maksimum daglig dose på opptil 150 mg i fire uker. Av disse 23 barna var 21 mulige å sammenligne med farmakokinetikken i voksne (tolv barn over 12 år, ni

barn mellom 6 og 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 ved gjentatt dosering en 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 sterkt nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) en reduksjon i parametere for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved meget høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotte og ape og dette antas å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som fører til nedsatt renal blodgjennomstrømming. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene anses for å være forårsaket av irbesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske irbesartandoser hos mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Det var ingen evidens for mutagenisitet, klastogenisitet eller karsinogenisitet.

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 mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *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 toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det observert abort eller tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos moren, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioksid

Magnesiumstearat.

Filmdrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3000
Karnaubavoks.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 84 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 98 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 56 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose PVC/PVDC/aluminium-bliester.

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/016-020
EU/1/97/046/031
EU/1/97/046/034
EU/1/97/046/037

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.1997
Dato for siste fornyelse: 27.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 150 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg irbesartan.

Hjelpestoff med kjent effekt: 51,00 mg laktosemonohydrat per filmdrasjert tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Hvit til "off-white", bikonveks og oval formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2872 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aprovel er indisert hos voksne til behandling av essensiell hypertensjon.

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 gitt én gang daglig med eller uten mat. Aprovel i en dose på 150 mg én gang daglig vil generelt gi bedre 24 timers blodtrykkskontroll sammenliknet med 75 mg. Imidlertid kan 75 mg initialt vurderes, spesielt hos pasienter i hemodialyse og hos eldre over 75 år.

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

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes bør behandling innledes med 150 mg irbesartan en gang daglig og titreres opp til 300 mg en gang daglig, som foretrukket vedlikeholdsdose ved behandling av nyresykdom. Nytteten av Aprovel ved nyresykdom hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes er vist i studier hvor irbesartan ble brukt i tillegg til andre antihypertensiva for å nå målblodtrykket (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med redusert nyrefunksjon. Lavere startdose (75 mg) bør vurderes hos pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

Eldre: selv om en bør vurdere å starte med 75 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon: Sikkerhet og effekt av Aprovel hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.8, 5.1 og 5.2> men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1). Andre og tredje trimester under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig bruk av Aprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (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 opptre hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intens diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Aprovel.

Renovaskulær hypertensjon: det er 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 griper inn i renin-angiotensin-aldosteron systemet. Selv om dette ikke er dokumentert for Aprovel, kan man forvente en lignende effekt med angiotensin-II reseptorantagonister.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når Aprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium og kreatinin i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Aprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon.

Hypertensive pasienter med type 2 diabetes og nyresykdom: effekten av irbesartan på renale og kardiovaskulære hendelser var ikke lik i alle undergrupper i en analyse gjennomført i studien av pasienter med avansert nyresykdom. Spesielt var effekten mindre gunstig hos kvinner og ikke-hvite personer (se pkt. 5.1).

Dobbel blokkade 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 blokkade 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 blokkade 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-aldosteron systemet, kan hyperkalemi oppstå under behandling med Aprovel, spesielt ved samtidig nedsatt nyrefunksjon, klinisk proteinuri pga. diabetesrelatert nyresykdom, og/eller hjertesvikt. Nøye monitorering av serum kalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Litium: kombinasjon av litium og Aprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet brukes hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Aprovel ved slike tilstander.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron systemet (f.eks. pasienter med alvorlig stuvningssvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er akutt hypotensjon, uremi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II reseptorantagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtrykksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i myokardinfarkt eller hjerneslag. Som sett ved ACE-hemmere, virker irbesartan og de andre angiotensinantagonistene tilsynelatende mindre blodtrykksenkende hos fargede enn hos ikke-fargede personer, muligens pga. høyere forekomst av lav-renin tilstander hos fargede hypertonikere (se pkt. 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Laktose: dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrisk populasjon: irbesartan har blitt studert hos barn og unge i alderen 6 til 16 år, men tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å anbefale bruk til barn og ungdom før ytterligere data blir tilgjengelig (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, dog er Aprovel trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva som betablokkere, langtidsvirkende kalsiumkanalblokkere og tiazider. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med Aprovel initieres (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade 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-angiotensin systemet, vil samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salttilskudd 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 serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivå.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (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, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og senere regelmessig.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 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, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

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

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon 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 punkt 4.3 og 4.4).

Amming:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Aprovel ved amming, er Aprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan/metabolitter i melk (for detaljer 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

Det er ikke utført undersøkelser vedrørende påvirkningen av irbesartan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at irbesartan påvirker dette. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos pasienter med hypertensjon var insidensen av bivirkninger ikke forskjellig mellom gruppen som fikk irbesartan (56,2 %) og gruppen som fikk placebo (56,5 %). Seponering 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 diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon ble det rapportert 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 diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri, og hyppigere enn i placebogruppen.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: 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 ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Ikke kjent: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Ikke kjent: hyperkalemi

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: rødming

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: hoste

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme/oppkast
Mindre vanlige: diaré, dyspepsi/halsbrann
Ikke kjent: endret smakssans

Sykdommer i lever og galleveier:

Mindre vanlige: gulsott
Ikke kjente: hepatitt, patologisk leverfunksjon

Hud- og underhudssykdommer:

Ikke kjent: leukocytoklastisk vaskulitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: muskel-skjelettsmerte*
Ikke kjent: artralgi, myalgi (i noen tilfeller knyttet til økt plasmakreatinkinasenivå), muskelkramper

Sykdommer i nyre og urinveier:

Ikke kjent: nedsatt nyrefunksjon, inkludert 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: tretthet
Mindre vanlige: brystsmerte

Undersøkelser:

Svært vanlige: Hyperkalemi* forekom oftere hos diabetespasienter som ble behandlet med irbesartan enn med placebo. Hos hypertensive diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 29,4 % av pasientene i gruppen som fikk irbesartan 300 mg og hos 22 % av pasientene i placebogruppen. Hos hypertensive diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 46,3 % av pasientene i irbesartangruppen og hos 26,3 % av pasientene i placebogruppen.

Vanlige: signifikante økninger i plasmakreatinkinase ble ofte sett (1,7 %) hos irbesartanbehandlede pasienter. 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 er det observert en reduksjon i hemoglobin* som ikke var klinisk signifikant.

Pediatrisk populasjon:

I en randomisert studie på 318 barn og ungdommer i alderen 6 til 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 kreatininøkning (6,5 %) og forhøyet CK verdi hos 2 % av pasientene.

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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring hos voksne som har fått doser opp til 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. Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med Aprovel. Pasienten bør overvåkes nøye og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Mulige tiltak inkluderer 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: Angiotensin-II antagonister, usammensatte, ATC kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (type AT₁)-antagonist. Den forventes å blokkere alle virkningene av angiotensin-II som er mediert av AT₁-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin-II. Den spesifikke hemmingen av AT₁-reseptorer fører til økning av plasmarenin og angiotensin-II nivå og reduksjon i konsentrasjon av plasma-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 hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten er doserelatert for dosering én gang daglig med tendens til plataeffekt ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg én gang daglig senker liggende og sittende blodtrykk (24 timer etter dosering) med gjennomsnittlig 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) mer enn det som oppnås 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% sammenliknet med maksimal diastolisk og systolisk respons ved anbefalte doser. Dosering en gang daglig med 150 mg ga samme maksimale effekt og 24 timers respons som dosering to ganger daglig med samme totaldose.

Den antihypertensive effekten av Aprovel er signifikant etter 1-2 uker, med maksimal effekt 4-6 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten opprettholdes ved lang tids behandling. Etter seponering av behandlingen går blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået. Rebound hypertensjon er ikke observert.

Den antihypertensive effekten av 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 på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk).

Effekten av Aprovel påvirkes ikke av alder eller kjønn. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (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.

Pediatrik 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 evaluert hos 318 barn og ungdom i alderen 6 til 16 år med hypertensjon eller med høy risiko (diabetes, familiehistorie med hypertensjon). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline for den primære effektvariabelen (minsteverdi før neste dose – sittende systolisk blodtrykk -

SeSBP) var 11,7 mm Hg (lav dose), 9,3 mm Hg (medium dose) og 13,2 mm Hg (høy dose) etter endt tre ukers behandling. Det var ingen signifikant forskjell mellom disse dosene. Justert gjennomsnittlig endring av sittende diastolisk blodtrykk (SeDBP) var: 3,8 mm Hg (lav dose), 3,2 mm Hg (medium dose) og 5,6 mm Hg (høy dose). I den påfølgende toukersperioden ble pasientene randomisert på nytt til enten aktivt virkestoff eller placebo. Pasientene som mottok placebo hadde økning i SeSBP og SeDBP på 2,4 og 2,0 mm Hg sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mm Hg endringer hos pasientene som mottok ulike doser av irbesartan (se pkt. 4.2).

Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom

IDNT-studien (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) viste at irbesartan reduserer progresjon av nyresykdom hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens og klinisk proteinuri. IDNT var en dobbeltblind, kontrollert, morbiditets- og mortalitetsstudie som sammenlignet Aprovel, amlodipin og placebo. Langtidseffektene (gjennomsnitt 2,6 år) av Aprovel 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 vedlikeholdsdose på 300 mg Aprovel, og fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo, avhengig av toleranse. Typisk fikk pasientene i alle behandlingsgrupper mellom 2 og 4 antihypertensiva (for eksempel diuretika, betablokkere, alfablokkere) for å oppnå et på forhånd definert blodtrykksmål på $\leq 135/85$ mm Hg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk på 10 mm Hg dersom utgangspunktet var > 160 mm Hg. 60% av pasientene i placebogruppen nådde dette blodtrykksmålet mens antallet var hhv. 76% og 78% i irbesartan- og amlodipingruppene. Irbesartan reduserte den relative risikoen i det primære kombinerte endepunktet, som var dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom eller total mortalitet signifikant. Cirka 33% av pasientene i irbesartangruppen nådde det primære kombinerte renale endepunktet sammenlignet med 39% og 41% i placebo- og amlodipingruppene [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 total mortalitet, mens en positiv trend med hensyn til redusert terminal nyresykdom og signifikant reduksjon i dobling av serumkreatinin ble observert.

Undergrupper, basert på kjønn, rase, alder, diabetesvarighet, baseline blodtrykk, serumkreatinin og grad av albuminuri, ble undersøkt med hensyn på behandlingseffekt. I undergruppene kvinner og fargede, som utgjorde hhv. 32% og 26% av den totale studiepopulasjonen, ble det ikke sett 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 sett hos kvinner og redusert forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble sett hos menn i irbesartangruppen sammenlignet med placebogruppen. Økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt og slag ble sett hos kvinner som fikk det irbesartanbaserte regimet sammenlignet med det amlodipinbaserte regimet, mens sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt var redusert i totalpopulasjonen. Ingen god forklaring for disse funnene hos kvinner er imidlertid funnet.

Studien IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) viser at irbesartan 300 mg forsinket progresjon av klinisk proteinuri hos pasienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollert, dobbeltblind 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 langtidseffektene (2 år) av Aprovel på progresjon av klinisk (overt) proteinuri (utskillelse av > 300 mg/dag albumin og økning i utskillelse på minst 30 % fra utgangspunktet). Det på forhånd definerte blodtrykksmålet var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligere antihypertensiva (unntatt ACE-hemmere, angiotensin II reseptorantagonister og dihydropyridinkalsiumblokkere) kunne brukes ved behov for å nå blodtrykksmålet. Mens sammenlignbare blodtrykk ble oppnådd hos alle behandlingsgrupper, nådde færre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2 %) enn i placebo- (14,9 %) eller irbesartan 150 mg (9,7 %) gruppene endepunktet klinisk proteinuri. Dette viser en 70 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ($p = 0,0004$) ved den høyere dosen. En ledsagende forbedring i glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ble ikke observert i de tre første behandlingsmånedene. Forsinkelsen i progresjon til klinisk proteinuri ble påvist allerede etter tre måneder og fortsatte i hele

2 års-perioden. Regresjon til normal albuminuri (< 30 mg/dag) skjedde oftere i Aprovel 300 mg gruppen (34 %) enn i placebogruppen (21 %).

Dobbel blokkade 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

Irbesartan absorberes godt etter oral administrering og har absolutt biotilgjengelighet på ca. 60-80 %. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til irbesartan signifikant. Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96 % med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet er 53-93 liter. Etter oral eller intravenøs administrering av ¹⁴C 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.

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10-600 mg. Ved doser over 600 mg (to ganger maksimalt anbefalt dose) var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men årsaken til dette er ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter oral administrering. Total kropps- og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Terminal halveringstid 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 hypertonikere. Imidlertid var det ingen forskjell mht. halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og C_{maks}-verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre (18-40 år). Imidlertid var ikke halveringstiden signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

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

Pediatrik populasjon:

Irbesartans farmakokinetikk ble undersøkt hos 23 hypertensive barn etter administrering av single og multiple daglige doser irbesartan (2 mg/kg) i maksimum daglig dose på opptil 150 mg i fire uker. Av disse 23 barna var 21 mulige å sammenligne med farmakokinetikken i voksne (tolv barn over 12 år, ni

barn mellom 6 og 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 ved gjentatt dosering en 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 sterkt nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) en reduksjon i parametere for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved meget høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotte og ape og dette antas å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som fører til nedsatt renal blodgjennomstrømming. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene anses for å være forårsaket av irbesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske irbesartandoser hos mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Det var ingen evidens for mutagenisitet, klastogenisitet eller karsinogenisitet.

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 mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *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 toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det observert abort eller tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos moren, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioksid

Magnesiumstearat.

Filmdrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3000
Karnaubavoks.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 84 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 98 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 56 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose PVC/PVDC/aluminium-bliester.

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/021-025
EU/1/97/046/032
EU/1/97/046/035
EU/1/97/046/038

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.1997
Dato for siste fornyelse: 27.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 300 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg irbesartan.

Hjelpestoff med kjent effekt: 102,00 mg laktosemonohydrat per filmdrasjert tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Hvit til "off-white", bikonveks og oval formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2873 trykt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aprovel er indisert hos voksne til behandling av essensiell hypertensjon.

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 gitt én gang daglig med eller uten mat. Aprovel i en dose på 150 mg én gang daglig vil generelt gi bedre 24 timers blodtrykkskontroll sammenliknet med 75 mg. Imidlertid kan 75 mg initialt vurderes, spesielt hos pasienter i hemodialyse og hos eldre over 75 år.

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

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes bør behandling innledes med 150 mg irbesartan en gang daglig og titreres opp til 300 mg en gang daglig, som foretrukket vedlikeholdsdose ved behandling av nyresykdom. Nytteten av Aprovel ved nyresykdom hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes er vist i studier hvor irbesartan ble brukt i tillegg til andre antihypertensiva for å nå målblodtrykket (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med redusert nyrefunksjon. Lavere startdose (75 mg) bør vurderes hos pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig redusert leverfunksjon.

Eldre: selv om en bør vurdere å starte med 75 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon: Sikkerhet og effekt av Aprovel hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.8, 5.1 og 5.2> men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Andre og tredje trimester under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig bruk av Aprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (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 opptre hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intens diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Aprovel.

Renovaskulær hypertensjon: det er 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 griper inn i renin-angiotensin-aldosteron systemet. Selv om dette ikke er dokumentert for Aprovel, kan man forvente en lignende effekt med angiotensin-II reseptorantagonister.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når Aprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium og kreatinin i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av Aprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon.

Hypertensive pasienter med type 2 diabetes og nyresykdom: effekten av irbesartan på renale og kardiovaskulære hendelser var ikke lik i alle undergrupper i en analyse gjennomført i studien av pasienter med avansert nyresykdom. Spesielt var effekten mindre gunstig hos kvinner og ikke-hvite personer (se pkt. 5.1).

Dobbel blokkade 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 blokkade 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 blokkade 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-aldosteron systemet, kan hyperkalemi oppstå under behandling med Aprovel, spesielt ved samtidig nedsatt nyrefunksjon, klinisk proteinuri pga. diabetesrelatert nyresykdom, og/eller hjertesvikt. Nøye monitorering av serum kalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

Litium: kombinasjon av litium og Aprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet brukes hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke Aprovel ved slike tilstander.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron systemet (f.eks. pasienter med alvorlig stuvningssvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er akutt hypotensjon, uremi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II reseptorantagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i myokardinfarkt eller hjerneslag. Som sett ved ACE-hemmere, virker irbesartan og de andre angiotensinantagonistene tilsynelatende mindre blodtrykkssenkende hos fargede enn hos ikke-fargede personer, muligens pga. høyere forekomst av lav-renin tilstander hos fargede hypertonikere (se pkt. 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Laktose: dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrisk populasjon: irbesartan har blitt studert hos barn og unge i alderen 6 til 16 år, men tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å anbefale bruk til barn og ungdom før ytterligere data blir tilgjengelig (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, dog er Aprovel trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva som betablokkere, langtidsvirkende kalsiumkanalblokkere og tiazider. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med Aprovel initieres (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade 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-angiotensin systemet, vil samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salttilskudd 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 serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivå.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (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, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og senere regelmessig.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 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, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt 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 stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

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

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon 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 punkt 4.3 og 4.4).

Amming:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Aprovel ved amming, er Aprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan/metabolitter i melk (for detaljer 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

Det er ikke utført undersøkelser vedrørende påvirkningen av irbesartan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at irbesartan påvirker dette. Under bilkjøring eller håndtering av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos pasienter med hypertensjon var insidensen av bivirkninger ikke forskjellig mellom gruppen som fikk irbesartan (56,2 %) og gruppen som fikk placebo (56,5 %). Seponering 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 diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon ble det rapportert 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 diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri, og hyppigere enn i placebogruppen.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: 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 ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Ikke kjent: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Ikke kjent: hyperkalemi

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: rødming

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: hoste

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme/oppkast
Mindre vanlige: diaré, dyspepsi/halsbrann
Ikke kjent: endret smakssans

Sykdommer i lever og galleveier:

Mindre vanlige: gulsott
Ikke kjente: hepatitt, patologisk leverfunksjon

Hud- og underhudssykdommer:

Ikke kjent: leukocytoklastisk vaskulitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: muskel-skjelettsmerte*
Ikke kjent: artralgi, myalgi (i noen tilfeller knyttet til økt plasmakreatinkinasenivå), muskeltremper

Sykdommer i nyre og urinveier:

Ikke kjent: nedsatt nyrefunksjon, inkludert 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: tretthet
Mindre vanlige: brystsmerte

Undersøkelser:

Svært vanlige: Hyperkalemi* forekom oftere hos diabetespasienter som ble behandlet med irbesartan enn med placebo. Hos hypertensive diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 29,4 % av pasientene i gruppen som fikk irbesartan 300 mg og hos 22 % av pasientene i placebogruppen. Hos hypertensive diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri forekom hyperkalemi ($\geq 5,5$ mmol/l) hos 46,3 % av pasientene i irbesartangruppen og hos 26,3 % av pasientene i placebogruppen.

Vanlige: signifikante økninger i plasmakreatinkinase ble ofte sett (1,7 %) hos irbesartanbehandlede pasienter. 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 er det observert en reduksjon i hemoglobin* som ikke var klinisk signifikant.

Pediatrisk populasjon:

I en randomisert studie på 318 barn og ungdommer i alderen 6 til 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 kreatininøkning (6,5 %) og forhøyet CK verdi hos 2 % av pasientene.

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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring hos voksne som har fått doser opp til 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. Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med Aprovel. Pasienten bør overvåkes nøye og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Mulige tiltak inkluderer 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: Angiotensin-II antagonister, usammensatte, ATC kode: C09C A04.

Virkningsmekanisme: Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (type AT₁)-antagonist. Den forventes å blokkere alle virkningene av angiotensin-II som er mediert av AT₁-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin-II. Den spesifikke hemmingen av AT₁-reseptorer fører til økning av plasmarenin og angiotensin-II nivå og reduksjon i konsentrasjon av plasma-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 hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten er doserelatert for dosering én gang daglig med tendens til plataeffekt ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg én gang daglig senker liggende og sittende blodtrykk (24 timer etter dosering) med gjennomsnittlig 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) mer enn det som oppnås 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% sammenliknet med maksimal diastolisk og systolisk respons ved anbefalte doser. Dosering en gang daglig med 150 mg ga samme maksimale effekt og 24 timers respons som dosering to ganger daglig med samme totaldose.

Den antihypertensive effekten av Aprovel er signifikant etter 1-2 uker, med maksimal effekt 4-6 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten opprettholdes ved lang tids behandling. Etter seponering av behandlingen går blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået. Rebound hypertensjon er ikke observert.

Den antihypertensive effekten av 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 på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk).

Effekten av Aprovel påvirkes ikke av alder eller kjønn. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (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.

Pediatrik 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 evaluert hos 318 barn og ungdom i alderen 6 til 16 år med hypertensjon eller med høy risiko (diabetes, familiehistorie med hypertensjon). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline for den primære effektvariabelen (minsteverdi før neste dose – sittende systolisk blodtrykk -

SeSBP) var 11,7 mm Hg (lav dose), 9,3 mm Hg (medium dose) og 13,2 mm Hg (høy dose) etter endt tre ukers behandling. Det var ingen signifikant forskjell mellom disse dosene. Justert gjennomsnittlig endring av sittende diastolisk blodtrykk (SeDBP) var: 3,8 mm Hg (lav dose), 3,2 mm Hg (medium dose) og 5,6 mm Hg (høy dose). I den påfølgende toukersperioden ble pasientene randomisert på nytt til enten aktivt virkestoff eller placebo. Pasientene som mottok placebo hadde økning i SeSBP og SeDBP på 2,4 og 2,0 mm Hg sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mm Hg endringer hos pasientene som mottok ulike doser av irbesartan (se pkt. 4.2).

Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom

IDNT-studien (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) viste at irbesartan reduserer progresjon av nyresykdom hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens og klinisk proteinuri. IDNT var en dobbeltblind, kontrollert, morbiditets- og mortalitetsstudie som sammenlignet Aprovel, amlodipin og placebo. Langtidseffektene (gjennomsnitt 2,6 år) av Aprovel 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 vedlikeholdsdose på 300 mg Aprovel, og fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo, avhengig av toleranse. Typisk fikk pasientene i alle behandlingsgrupper mellom 2 og 4 antihypertensiva (for eksempel diuretika, betablokkere, alfablokkere) for å oppnå et på forhånd definert blodtrykksmål på $\leq 135/85$ mm Hg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk på 10 mm Hg dersom utgangspunktet var > 160 mm Hg. 60% av pasientene i placebogruppen nådde dette blodtrykksmålet mens antallet var hhv. 76% og 78% i irbesartan- og amlodipingruppene. Irbesartan reduserte den relative risikoen i det primære kombinerte endepunktet, som var dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom eller total mortalitet signifikant. Cirka 33% av pasientene i irbesartangruppen nådde det primære kombinerte renale endepunktet sammenlignet med 39% og 41% i placebo- og amlodipingruppene [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 total mortalitet, mens en positiv trend med hensyn til redusert terminal nyresykdom og signifikant reduksjon i dobling av serumkreatinin ble observert.

Undergrupper, basert på kjønn, rase, alder, diabetesvarighet, baseline blodtrykk, serumkreatinin og grad av albuminuri, ble undersøkt med hensyn på behandlingseffekt. I undergruppene kvinner og fargede, som utgjorde hhv. 32% og 26% av den totale studiepopulasjonen, ble det ikke sett 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 sett hos kvinner og redusert forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble sett hos menn i irbesartangruppen sammenlignet med placebogruppen. Økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt og slag ble sett hos kvinner som fikk det irbesartanbaserte regimet sammenlignet med det amlodipinbaserte regimet, mens sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt var redusert i totalpopulasjonen. Ingen god forklaring for disse funnene hos kvinner er imidlertid funnet.

Studien IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) viser at irbesartan 300 mg forsinket progresjon av klinisk proteinuri hos pasienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollert, dobbeltblind 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 langtidseffektene (2 år) av Aprovel på progresjon av klinisk (overt) proteinuri (utskillelse av > 300 mg/dag albumin og økning i utskillelse på minst 30 % fra utgangspunktet). Det på forhånd definerte blodtrykksmålet var $\leq 135/85$ mmHg. Ytterligere antihypertensiva (unntatt ACE-hemmere, angiotensin II reseptorantagonister og dihydropyridinkalsiumblokkere) kunne brukes ved behov for å nå blodtrykksmålet. Mens sammenlignbare blodtrykk ble oppnådd hos alle behandlingsgrupper, nådde færre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2 %) enn i placebo- (14,9 %) eller irbesartan 150 mg (9,7 %) gruppene endepunktet klinisk proteinuri. Dette viser en 70 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ($p = 0,0004$) ved den høyere dosen. En ledsagende forbedring i glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ble ikke observert i de tre første behandlingsmånedene. Forsinkelsen i progresjon til klinisk proteinuri ble påvist allerede etter tre måneder og fortsatte i hele

2 års-perioden. Regresjon til normal albuminuri (< 30 mg/dag) skjedde oftere i Aprovel 300 mg gruppen (34 %) enn i placebogruppen (21 %).

Dobbel blokkade 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

Irbesartan absorberes godt etter oral administrering og har absolutt biotilgjengelighet på ca. 60-80 %. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til irbesartan signifikant. Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96 % med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet er 53-93 liter. Etter oral eller intravenøs administrering av ¹⁴C 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.

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10-600 mg. Ved doser over 600 mg (to ganger maksimalt anbefalt dose) var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men årsaken til dette er ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter oral administrering. Total kropps- og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Terminal halveringstid 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 hypertonikere. Imidlertid var det ingen forskjell mht. halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og C_{maks}-verdier var også noe høyere hos eldre personer (≥ 65 år) sammenliknet med yngre (18-40 år). Imidlertid var ikke halveringstiden signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

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

Pediatrik populasjon:

Irbesartans farmakokinetikk ble undersøkt hos 23 hypertensive barn etter administrering av single og multiple daglige doser irbesartan (2 mg/kg) i maksimum daglig dose på opptil 150 mg i fire uker. Av disse 23 barna var 21 mulige å sammenligne med farmakokinetikken i voksne (tolv barn over 12 år, ni

barn mellom 6 og 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 ved gjentatt dosering en 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 sterkt nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist unormal systemisk eller organspesifikk toksisitet ved klinisk relevante doser. I prekliniske sikkerhetsstudier ga høye doser irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos aper) en reduksjon i parametere for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved meget høye doser (≥ 500 mg/kg/dag) induiserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotte og ape og dette antas å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som fører til nedsatt renal blodgjennomstrømming. Videre induiserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos aper ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse forandringene anses for å være forårsaket av irbesartans farmakologiske egenskaper. Ved terapeutiske irbesartandoser hos mennesker, synes hyperplasi/hypertrofi av juxtaglomerulære celler ikke å ha noen relevans.

Det var ingen evidens for mutagenisitet, klastogenisitet eller karsinogenisitet.

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 mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *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 toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det observert abort eller tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos moren, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioksid

Magnesiumstearat.

Filmdrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3000
Karnaubavoks.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker med 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 84 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 98 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/aluminium-bliester.
Esker med 56 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose PVC/PVDC/aluminium-bliester.

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/026-030
EU/1/97/046/033
EU/1/97/046/036
EU/1/97/046/039

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.1997
Dato for siste fornyelse: 27.08.2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2
Frankrike

Chinoin Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Ungarn

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

▪ Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

▪ Risikohåndteringsplan (RMP)

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 75 mg tablett
irbesartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 75 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tablett
28 tablett
56 tablett
56 x 1 tablett
98 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/010 - 14 tabletter
EU/1/97/046/001 - 28 tabletter
EU/1/97/046/002 - 56 tabletter
EU/1/97/046/013 - 56 x 1 tabletter
EU/1/97/046/003 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aprovel 75 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 75 mg tabletter
irbesartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

56 x 1 tabletter:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 150 mg tabletter
irbesartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 150 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/011 - 14 tabletter
EU/1/97/046/004 - 28 tabletter
EU/1/97/046/005 - 56 tabletter
EU/1/97/046/014 - 56 x 1 tabletter
EU/1/97/046/006 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aprovel 150 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 150 mg tabletter
irbesartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

56 x 1 tabletter:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 300 mg tabletter
irbesartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 300 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/012 - 14 tabletter
EU/1/97/046/007 - 28 tabletter
EU/1/97/046/008 - 56 tabletter
EU/1/97/046/015 - 56 x 1 tabletter
EU/1/97/046/009 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aprovel 300 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 300 mg tabletter
irbesartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

56 x 1 tabletter:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 75 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 75 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffene: inneholder også laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/016 - 14 tabletter
EU/1/97/046/017 - 28 tabletter
EU/1/97/046/034 - 30 tabletter
EU/1/97/046/018 - 56 tabletter
EU/1/97/046/019 - 56 x 1 tabletter
EU/1/97/046/031 - 84 tabletter
EU/1/97/046/037 - 90 tabletter
EU/1/97/046/020 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aprovel 75 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 75 mg tabletter
irbesartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 150 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 150 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffene: inneholder også laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/021 - 14 tabletter
EU/1/97/046/022 - 28 tabletter
EU/1/97/046/035 - 30 tabletter
EU/1/97/046/023 - 56 tabletter
EU/1/97/046/024 - 56 x 1 tabletter
EU/1/97/046/032 - 84 tabletter
EU/1/97/046/038 - 90 tabletter
EU/1/97/046/025 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aprovel 150 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 150 mg tabletter
irbesartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 300 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: irbesartan 300 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffene: inneholder også laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
84 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/046/026 - 14 tabletter
EU/1/97/046/027 - 28 tabletter
EU/1/97/046/036 - 30 tabletter
EU/1/97/046/028 - 56 tabletter
EU/1/97/046/029 - 56 x 1 tabletter
EU/1/97/046/033 - 84 tabletter
EU/1/97/046/039 - 90 tabletter
EU/1/97/046/030 - 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aprovel 300 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aprovel 300 mg tabletter
irbesartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Clir SNC

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
Aprovel 75 mg tabletter
irbesartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aprovel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aprovel
3. Hvordan du bruker Aprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aprovel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aprovel er, og hva det brukes mot

Aprovel tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin II-reseptor antagonister. Angiotensin II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodårene, noe som får dem til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykk. Aprovel hindrer bindingen av angiotensin II til disse reseptorene. Dermed slapper blodårene av og blodtrykket reduseres. Aprovel forsinker reduksjon av nyrefunksjon hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes.

Aprovel brukes hos voksne pasienter

- til å behandle høyt blodtrykk (essensiell hypertensjon)
- til å beskytte nyrene hos pasienter med høyt blodtrykk, type 2 diabetes og når laboratorieprøver har påvist nedsatt nyrefunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Aprovel

Bruk ikke Aprovel

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Aprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker Aprovel og **hvis noe av det følgende gjelder for deg:**

- dersom du får **mye oppkast og diaré**
- dersom du har **nyreproblemer**
- dersom du har **hjerteproblemer**
- dersom du får Aprovel for **diabetisk nyresykdom**. I så tilfelle kan det hende at legen din tar blodprøver, spesielt for å måle kaliumnivået ved dårlig nyrefunksjon
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **bli gitt narkose**.
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:

- en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
- aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Aprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom da effekt og sikkerhet enda ikke er fullstendig fastslått.

Andre legemidler og Aprovel

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Aprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler (blant annet enkelte vanndrivende legemidler)
- legemidler som inneholder litium

Hvis du tar visse smertestillende midler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan effekten av irbesartan reduseres.

Inntak av Aprovel sammen med mat og drikke

Aprovel kan tas sammen med eller uten mat.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Aprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og vil anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Aprovel. Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Aprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke utført studier for å undersøke effekter på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Aprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Aprovel inneholder laktose.

Dersom du ikke tåler visse sukkertyper (for eksempel laktose), kontakt legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Aprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du tar medisinen

Aprovel er til **oral** bruk. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Aprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Aprovel inntil legen bestemmer noe annet.

- **Pasienter med høyt blodtrykk**
Den vanlige dosen er 150 mg en gang daglig (to tabletter daglig). Dosen kan økes senere til 300 mg (fire tabletter daglig) en gang daglig, avhengig av effekten på blodtrykket.
- **Pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom**
Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes foretrekkes 300 mg (fire tabletter daglig) en gang daglig som vedlikeholdsdose i behandling av diabetesrelatert nyresykdom.

Legen anbefaler muligens en lavere dose, spesielt hos visse pasientgrupper, slik som de som får **hemodialyse** eller de **over 75 år**.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt bør oppnås 4-6 uker etter behandlingsstart.

Bruk av Aprovel hos barn og ungdom

Aprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Aprovel

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Aprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kan kreve medisinsk behandling.

Som med lignende legemidler er det rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. Hvis du får noen av disse symptomene eller blir tungpustet, **slutt å ta Aprovel og kontakt legen din umiddelbart**.

Frekvensen av bivirkningene som er listet opp nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige: kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med Aprovel var:

- Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): hvis du lider av høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom, kan blodprøver vise en økning i kaliumnivået.
- Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, kvalme/oppkast, tretthet og blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinaseenzym). Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom ble det også rapportert svimmelhet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, lavt blodtrykk når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, smerter i ledd eller muskler og nedsatt nivå av et protein i de røde blodcellene (hemoglobin) ble også rapportert.
- Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): økt hjerterytme, rødming, hoste, diaré, fordøyelsesbesvær/halsbrann, seksuell dysfunksjon (problemer med seksuell prestasjon), brystsmerte.

Enkelte bivirkninger er rapportert siden markedsføringen av Aprovel. Bivirkninger der hyppigheten ikke er kjent er: følelse av at omgivelsene spinner rundt, hodepine, endret smaksopplevelse, øresus, muskelkramper, smerter i ledd og muskler, redusert antall blodplater, unormal leverfunksjon, økt kaliumnivå i blodet, redusert nyrefunksjon og betennelse i små blodårer hovedsakelig i huden (tilstanden kalles leukocytoklastisk vaskulitt). Uvanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aprovel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aprovel

- Virkestoff er irbesartan. Hver tablett Aprovel 75 mg inneholder 75 mg irbesartan.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vannholdig silika, pregelatinisert maisstivelse og poloksamer 188.

Hvordan Aprovel ser ut og innholdet i pakningen

Aprovel 75 mg tabletter er hvite til "off-white", bikonvekse og oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2771 trykt på den andre siden.

Aprovel 75 mg tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 tabletter kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tilvirker:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

SanofiAB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren
Aprovel 150 mg tabletter
irbesartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aprovel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aprovel
3. Hvordan du bruker Aprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aprovel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aprovel er, og hva det brukes mot

Aprovel tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin II-reseptor antagonister. Angiotensin II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodårene, noe som får dem til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykk. Aprovel hindrer bindingen av angiotensin II til disse reseptorene. Dermed slapper blodårene av og blodtrykket reduseres. Aprovel forsinker reduksjon av nyrefunksjon hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes.

Aprovel brukes hos voksne pasienter

- til å behandle høyt blodtrykk (essensiell hypertensjon)
- til å beskytte nyrene hos pasienter med høyt blodtrykk, type 2 diabetes og når laboratorieprøver har påvist nedsatt nyrefunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Aprovel

Bruk ikke Aprovel

- dersom du er allergisk overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Aprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming").
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker Aprovel og **hvis noe av det følgende gjelder for deg:**

- dersom du får **mye oppkast og diaré**
- dersom du har **nyreproblemer**
- dersom du har **hjerteproblemer**
- dersom du får Aprovel for **diabetisk nyresykdom**. I så tilfelle kan det hende at legen din tar blodprøver, spesielt for å måle kaliumnivået ved dårlig nyrefunksjon
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **bli gitt narkose**.
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:

- en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
- aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Aprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom da effekt og sikkerhet enda ikke er fullstendig fastslått.

Andre legemidler og Aprovel

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Aprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler (blant annet enkelte vanndrivende legemidler)
- legemidler som inneholder litium

Hvis du tar visse smertestillende midler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan effekten av irbesartan reduseres.

Inntak av Aprovel sammen med mat og drikke

Aprovel kan tas sammen med eller uten mat.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Aprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og vil anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Aprovel. Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Aprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke utført studier for å undersøke effekter på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Aprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Aprovel inneholder laktose.

Dersom du ikke tåler visse sukkertyper (for eksempel laktose), kontakt legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Aprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du tar medisinen

Aprovel er til **oral** bruk. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Aprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Aprovel inntil legen bestemmer noe annet.

- **Pasienter med høyt blodtrykk**
Den vanlige dosen er 150 mg en gang daglig. Dosen kan økes senere til 300 mg (to tabletter daglig) en gang daglig, avhengig av effekten på blodtrykket.
- **Pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom**
Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes foretrekkes 300 mg (to tabletter daglig) en gang daglig som vedlikeholdsdose i behandling av diabetesrelatert nyresykdom.

Legen anbefaler muligens en lavere dose, spesielt hos visse pasientgrupper, slik som de som får **hemodialyse** eller de **over 75 år**.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt bør oppnås 4-6 uker etter behandlingsstart.

Bruk av Aprovel hos barn og ungdom

Aprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Aprovel

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Aprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kan kreve medisinsk behandling.

Som med lignende legemidler er det rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. Hvis du får noen av disse symptomene eller blir tungpustet, **slutt å ta Aprovel og kontakt legen din umiddelbart**.

Frekvensen av bivirkningene som er listet opp nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige: kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med Aprovel var:

- Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): hvis du lider av høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom, kan blodprøver vise en økning i kaliumnivået.
- Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, kvalme/oppkast, tretthet og blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinaseenzym). Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom ble det også rapportert svimmelhet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, lavt blodtrykk når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, smerter i ledd eller muskler og nedsatt nivå av et protein i de røde blodcellene (hemoglobin) ble også rapportert.
- Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): økt hjerterytme, rødming, hoste, diaré, fordøyelsesbesvær/halsbrann, seksuell dysfunksjon (problemer med seksuell prestasjon), brystsmerte.

Enkelte bivirkninger er rapportert siden markedsføringen av Aprovel. Bivirkninger der hyppigheten ikke er kjent er: følelse av at omgivelsene spinner rundt, hodepine, endret smaksopplevelse, øresus, muskelkramper, smerter i ledd og muskler, redusert antall blodplater, unormal leverfunksjon, økt kaliumnivå i blodet, redusert nyrefunksjon og betennelse i små blodårer hovedsakelig i huden (tilstanden kalles leukocytoklastisk vaskulitt). Uvanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aprovel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aprovel

- Virkestoff er irbesartan. Hver tablett Aprovel 150 mg inneholder 150 mg irbesartan.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vannholdig silika, pregelatinisert maisstivelse og poloksamer 188.

Hvordan Aprovel ser ut og innholdet i pakningen

Aprovel 150 mg tabletter er hvite til "off-white", bikonvekse og oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2772 trykt på den andre siden.

Aprovel 150 mg tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 tabletter kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tilvirker:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Frankrike

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungarn

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

SanofiAB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren
Aprovel 300 mg tabletter
irbesartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. **Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aprovel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aprovel
3. Hvordan du bruker Aprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aprovel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aprovel er, og hva det brukes mot

Aprovel tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin II-reseptor antagonister. Angiotensin II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodårene, noe som får dem til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykk. Aprovel hindrer bindingen av angiotensin II til disse reseptorene. Dermed slapper blodårene av og blodtrykket reduseres. Aprovel forsinker reduksjon av nyrefunksjon hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes.

Aprovel brukes hos voksne pasienter

- til å behandle høyt blodtrykk (essensiell hypertensjon)
- til å beskytte nyrene hos pasienter med høyt blodtrykk, type 2 diabetes og når laboratorieprøver har påvist nedsatt nyrefunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Aprovel

Bruk ikke Aprovel

- dersom du er allergisk overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Aprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming").
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker Aprovel og **hvis noe av det følgende gjelder for deg:**

- dersom du får **mye oppkast og diaré**
- dersom du har **nyreproblemer**
- dersom du har **hjerterproblemer**
- dersom du får Aprovel for **diabetisk nyresykdom**. I så tilfelle kan det hende at legen din tar blodprøver, spesielt for å måle kaliumnivået ved dårlig nyrefunksjon
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **bli gitt narkose**.
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom

- aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Aprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom da effekt og sikkerhet enda ikke er fullstendig fastslått.

Andre legemidler og Aprovel

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Aprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler (blant annet enkelte vanndrivende legemidler)
- legemidler som inneholder litium

Hvis du tar visse smertestillende midler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan effekten av irbesartan reduseres.

Inntak av Aprovel sammen med mat og drikke

Aprovel kan tas sammen med eller uten mat.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Aprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og vil anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Aprovel. Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Aprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke utført studier for å undersøke effekter på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Aprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Aprovel inneholder laktose.

Dersom du ikke tåler visse sukkertyper (for eksempel laktose), kontakt legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Aprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du tar medisinen

Aprovel er til **oral** bruk. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Aprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Aprovel inntil legen bestemmer noe annet.

- **Pasienter med høyt blodtrykk**
Den vanlige dosen er 150 mg en gang daglig. Dosen kan økes senere til 300 mg en gang daglig, avhengig av effekten på blodtrykket.
- **Pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom**
Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes foretrekkes 300 mg en gang daglig som vedlikeholdsdose i behandling av diabetesrelatert nyresykdom.

Legen anbefaler muligens en lavere dose, spesielt hos visse pasientgrupper, slik som de som får **hemodialyse** eller de **over 75 år**.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt bør oppnås 4-6 uker etter behandlingsstart.

Bruk av Aprovel hos barn og ungdom

Aprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Aprovel

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Aprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kan kreve medisinsk behandling.

Som med lignende legemidler er det rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. Hvis du får noen av disse symptomene eller blir tungpustet, **slutt å ta Aprovel og kontakt legen din umiddelbart**.

Frekvensen av bivirkningene som er listet opp nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige: kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med Aprovel var:

- Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): hvis du lider av høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom, kan blodprøver vise en økning i kaliumnivået.
- Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, kvalme/oppkast, tretthet og blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinaseenzym). Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom ble det også rapportert svimmelhet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, lavt blodtrykk når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, smerter i ledd eller muskler og nedsatt nivå av et protein i de røde blodcellene (hemoglobin) ble også rapportert.
- Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): økt hjerterytme, rødming, hoste, diaré, fordøyelsesbesvær/halsbrann, seksuell dysfunksjon (problemer med seksuell prestasjon), brystsmerte.

Enkelte bivirkninger er rapportert siden markedsføringen av Aprovel. Bivirkninger der hyppigheten ikke er kjent er: følelse av at omgivelsene spinner rundt, hodepine, endret smaksopplevelse, øresus, muskelkramper, smerter i ledd og muskler, redusert antall blodplater, unormal leverfunksjon, økt kaliumnivå i blodet, redusert nyrefunksjon og betennelse i små blodårer hovedsakelig i huden (tilstanden kalles leukocytoklastisk vaskulitt). Uvanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aprovel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aprovel

- Virkestoff er irbesartan. Hver tablett Aprovel 300 mg inneholder 300 mg irbesartan.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vannholdig silika, pregelatinisert maisstivelse og poloksamer 188.

Hvordan Aprovel ser ut og innholdet i pakningen

Aprovel 300 mg tabletter er hvite til "off-white", bikonvekse og oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2773 trykt på den andre siden.

Aprovel 300 mg tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 tabletter kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tilvirker:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Frankrike

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungarn

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: + 44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren
Aprovel 75 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aprovel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aprovel
3. Hvordan du bruker Aprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aprovel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aprovel er og hva det brukes mot

Aprovel tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin II-reseptor antagonister. Angiotensin II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodårene, noe som får dem til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykk. Aprovel hindrer bindingen av angiotensin II til disse reseptorene. Dermed slapper blodårene av og blodtrykket reduseres. Aprovel forsinker reduksjon av nyrefunksjon hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes.

Aprovel brukes hos voksne pasienter

- til å behandle høyt blodtrykk (*essensiell hypertensjon*)
- til å beskytte nyrene hos pasienter med høyt blodtrykk, type 2 diabetes og når laboratorieprøver har påvist nedsatt nyrefunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Aprovel

Bruk ikke Aprovel

- dersom du er allergisk overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Aprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker Aprovel og **hvis noe av det følgende gjelder for deg:**

- dersom du får **mye oppkast og diaré**
- dersom du har **nyreproblemer**
- dersom du har **hjerterproblemer**
- dersom du får Aprovel for **diabetisk nyresykdom**. I så tilfelle kan det hende at legen din tar blodprøver, spesielt for å måle kaliumnivået ved dårlig nyrefunksjon
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **bli gitt narkose**.
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:

- en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
- aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Aprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom da effekt og sikkerhet enda ikke er fullstendig fastslått.

Andre legemidler og Aprovel

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Aprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler (blant annet enkelte vanndrivende legemidler)
- legemidler som inneholder litium

Hvis du tar visse smertestillende midler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan effekten av irbesartan reduseres.

Inntak av Aprovel sammen med mat og drikke

Aprovel kan tas sammen med eller uten mat.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Aprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og vil anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Aprovel. Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Aprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke utført studier for å undersøke effekter på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Aprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Aprovel inneholder laktose.

Dersom du ikke tåler visse sukkertyper (for eksempel laktose), kontakt legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Aprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du tar medisinen

Aprovel er til **oral** bruk. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Aprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Aprovel inntil legen bestemmer noe annet.

- **Pasienter med høyt blodtrykk**
Den vanlige dosen er 150 mg en gang daglig (to tabletter daglig). Dosen kan økes senere til 300 mg (fire tabletter daglig) en gang daglig, avhengig av effekten på blodtrykket.
- **Pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom**
Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes foretrekkes 300 mg (fire tabletter daglig) en gang daglig som vedlikeholdsdose i behandling av diabetesrelatert nyresykdom.

Legen anbefaler muligens en lavere dose, spesielt hos visse pasientgrupper, slik som de som får **hemodialyse** eller de **over 75 år**.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt bør oppnås 4-6 uker etter behandlingsstart.

Bruk av Aprovel hos barn og ungdom

Aprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Aprovel

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Aprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kan kreve medisinsk behandling.

Som med lignende legemidler er det rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. Hvis du får noen av disse symptomene eller blir tungpustet, **slutt å ta Aprovel og kontakt legen din umiddelbart**.

Frekvensen av bivirkningene som er listet opp nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige: kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med Aprovel var:

- Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): hvis du lider av høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom, kan blodprøver vise en økning i kaliumnivået.
- Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, kvalme/oppkast, tretthet og blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinaseenzym). Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom ble det også rapportert svimmelhet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, lavt blodtrykk når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, smerter i ledd eller muskler og nedsatt nivå av et protein i de røde blodcellene (hemoglobin) ble også rapportert.
- Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): økt hjerterytme, rødming, hoste, diaré, fordøyelsesbesvær/halsbrann, seksuell dysfunksjon (problemer med seksuell prestasjon), brystsmerte.

Enkelte bivirkninger er rapportert siden markedsføringen av Aprovel. Bivirkninger der hyppigheten ikke er kjent er: følelse av at omgivelsene spinner rundt, hodepine, endret smaksopplevelse, øresus, muskelkramper, smerter i ledd og muskler, redusert antall blodplater, unormal leverfunksjon, økt kaliumnivå i blodet, redusert nyrefunksjon og betennelse i små blodårer hovedsakelig i huden (tilstanden kalles leukocytoklastisk vaskulitt). Uvanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aprovel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aprovel

- Virkestoff er irbesartan. Hver tablett Aprovel 75 mg inneholder 75 mg irbesartan.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3000, karnaubavoks.

Hvordan Aprovel ser ut og innholdet i pakningen

Aprovel 75 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til "off-white", bikonvekse og oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2871 trykt på den andre siden.

Aprovel 75 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjerte tabletter kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tilvirker:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren
Aprovel 150 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan

- Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aprovel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aprovel
3. Hvordan du bruker Aprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aprovel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aprovel er, og hva det brukes mot

Aprovel tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin II-reseptor antagonister. Angiotensin II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodårene, noe som får dem til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykk. Aprovel hindrer bindingen av angiotensin II til disse reseptorene. Dermed slapper blodårene av og blodtrykket reduseres. Aprovel forsinker reduksjon av nyrefunksjon hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes.

Aprovel brukes hos voksne pasienter

- til å behandle høyt blodtrykk (*essensiell hypertensjon*)
- til å beskytte nyrene hos pasienter med høyt blodtrykk, type 2 diabetes og når laboratorieprøver har påvist nedsatt nyrefunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Aprovel

Bruk ikke Aprovel

- dersom du er allergisk overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Aprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker Aprovel og **hvis noe av det følgende gjelder for deg:**

- dersom du får **mye oppkast og diaré**
- dersom du har **nyreproblemer**
- dersom du har **hjerterproblemer**
- dersom du får Aprovel for **diabetisk nyresykdom**. I så tilfelle kan det hende at legen din tar blodprøver, spesielt for å måle kaliumnivået ved dårlig nyrefunksjon
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **bli gitt narkose**.
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom

- aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Aprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom da effekt og sikkerhet enda ikke er fullstendig fastslått.

Andre legemidler og Aprovel

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Aprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler (blant annet enkelte vanndrivende legemidler)
- legemidler som inneholder litium

Hvis du tar visse smertestillende midler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan effekten av irbesartan reduseres.

Inntak av Aprovel sammen med mat og drikke

Aprovel kan tas sammen med eller uten mat.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Aprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og vil anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Aprovel. Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Aprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke utført studier for å undersøke effekter på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Aprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Aprovel inneholder laktose.

Dersom du ikke tåler visse sukkertyper (for eksempel laktose), kontakt legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Aprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du tar medisinen

Aprovel er til **oral** bruk. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Aprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Aprovel inntil legen bestemmer noe annet.

- **Pasienter med høyt blodtrykk**
Den vanlige dosen er 150 mg en gang daglig. Dosen kan økes senere til 300 mg (to tabletter daglig) en gang daglig, avhengig av effekten på blodtrykket.
- **Pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom**
Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes foretrekkes 300 mg (to tabletter daglig) en gang daglig som vedlikeholdsdose i behandling av diabetesrelatert nyresykdom.

Legen anbefaler muligens en lavere dose, spesielt hos visse pasientgrupper, slik som de som får **hemodialyse** eller de **over 75 år**.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt bør oppnås 4-6 uker etter behandlingsstart.

Bruk av Aprovel hos barn og ungdom

Aprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Aprovel

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Aprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kan kreve medisinsk behandling.

Som med lignende legemidler er det rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. Hvis du får noen av disse symptomene eller blir tungpustet, **slutt å ta Aprovel og kontakt legen din umiddelbart**.

Frekvensen av bivirkningene som er listet opp nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige: kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med Aprovel var:

- Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): hvis du lider av høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom, kan blodprøver vise en økning i kaliumnivået.
- Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, kvalme/oppkast, tretthet og blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinaseenzym). Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom ble det også rapportert svimmelhet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, lavt blodtrykk når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, smerter i ledd eller muskler og nedsatt nivå av et protein i de røde blodcellene (hemoglobin) ble også rapportert.
- Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): økt hjerterytme, rødming, hoste, diaré, fordøyelsesbesvær/halsbrann, seksuell dysfunksjon (problemer med seksuell prestasjon), brystsmerte.

Enkelte bivirkninger er rapportert siden markedsføringen av Aprovel. Bivirkninger der hyppigheten ikke er kjent er: følelse av at omgivelsene spinner rundt, hodepine, endret smaksopplevelse, øresus, muskelkramper, smerter i ledd og muskler, redusert antall blodplater, unormal leverfunksjon, økt kaliumnivå i blodet, redusert nyrefunksjon og betennelse i små blodårer hovedsakelig i huden (tilstanden kalles leukocytoklastisk vaskulitt). Uvanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aprovel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aprovel

- Virkestoff er irbesartan. Hver tablett Aprovel 150 mg inneholder 150 mg irbesartan.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3000, karnaubavoks.

Hvordan Aprovel ser ut og innholdet i pakningen

Aprovel 150 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til "off-white", bikonvekse og oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2872 trykt på den andre siden.

Aprovel 150 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjerte tabletter kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tilvirker:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Frankrike

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungarn

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren
Aprovel 300 mg filmdrasjerte tabletter
irbesartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aprovel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aprovel
3. Hvordan du bruker Aprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aprovel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aprovel er og hva det brukes mot

Aprovel tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin II-reseptor antagonister. Angiotensin II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodårene, noe som får dem til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykk. Aprovel hindrer bindingen av angiotensin II til disse reseptorene. Dermed slapper blodårene av og blodtrykket reduseres. Aprovel forsinker reduksjon av nyrefunksjon hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes.

Aprovel brukes hos voksne pasienter

- til å behandle høyt blodtrykk (*essensiell hypertensjon*)
- til å beskytte nyrene hos pasienter med høyt blodtrykk, type 2 diabetes og når laboratorieprøver har påvist nedsatt nyrefunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Aprovel

Bruk ikke Aprovel

- dersom du er allergisk overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå Aprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming").
- dersom **du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker Aprovel og **hvis noe av det følgende gjelder for deg:**

- dersom du får **mye oppkast og diaré**
- dersom du har **nyreproblemer**
- dersom du har **hjerteproblemer**
- dersom du får Aprovel for **diabetisk nyresykdom**. I så tilfelle kan det hende at legen din tar blodprøver, spesielt for å måle kaliumnivået ved dårlig nyrefunksjon
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **bli gitt narkose**.
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:

- en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
- aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Aprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom da effekt og sikkerhet enda ikke er fullstendig fastslått.

Andre legemidler og Aprovel

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Aprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler (blant annet enkelte vanndrivende legemidler)
- legemidler som inneholder litium

Hvis du tar visse smertestillende midler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, kan effekten av irbesartan reduseres.

Inntak av Aprovel sammen med mat og drikke

Aprovel kan tas sammen med eller uten mat.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med Aprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og vil anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Aprovel. Aprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Aprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke utført studier for å undersøke effekter på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er ikke sannsynlig at Aprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

Aprovel inneholder laktose.

Dersom du ikke tåler visse sukkertyper (for eksempel laktose), kontakt legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Aprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du tar medisinen

Aprovel er til **oral** bruk. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Aprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta Aprovel inntil legen bestemmer noe annet.

- **Pasienter med høyt blodtrykk**
Den vanlige dosen er 150 mg en gang daglig. Dosen kan økes senere til 300 mg en gang daglig, avhengig av effekten på blodtrykket.
- **Pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom**
Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes foretrekkes 300 mg en gang daglig som vedlikeholdsdose i behandling av diabetesrelatert nyresykdom.

Legen anbefaler muligens en lavere dose, spesielt hos visse pasientgrupper, slik som de som får **hemodialyse** eller de **over 75 år**.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt bør oppnås 4-6 uker etter behandlingsstart.

Bruk av Aprovel hos barn og ungdom

Aprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

Dersom du tar for mye av Aprovel

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Aprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kan kreve medisinsk behandling.

Som med lignende legemidler er det rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. Hvis du får noen av disse symptomene eller blir tungpustet, **slutt å ta Aprovel og kontakt legen din umiddelbart**.

Frekvensen av bivirkningene som er listet opp nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige: kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med Aprovel var:

- Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): hvis du lider av høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom, kan blodprøver vise en økning i kaliumnivået.
- Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, kvalme/oppkast, tretthet og blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinaseenzym). Hos pasienter med høyt blodtrykk og type 2 diabetes med nyresykdom ble det også rapportert svimmelhet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, lavt blodtrykk når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, smerter i ledd eller muskler og nedsatt nivå av et protein i de røde blodcellene (hemoglobin) ble også rapportert.
- Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): økt hjerterytme, rødming, hoste, diaré, fordøyelsesbesvær/halsbrann, seksuell dysfunksjon (problemer med seksuell prestasjon), brystsmerte.

Enkelte bivirkninger er rapportert siden markedsføringen av Aprovel. Bivirkninger der hyppigheten ikke er kjent er: følelse av at omgivelsene spinner rundt, hodepine, endret smaksopplevelse, øresus, muskelkramper, smerter i ledd og muskler, redusert antall blodplater, unormal leverfunksjon, økt kaliumnivå i blodet, redusert nyrefunksjon og betennelse i små blodårer hovedsakelig i huden (tilstanden kalles leukocytoklastisk vaskulitt). Uvanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aprovel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aprovel

- Virkestoff er irbesartan. Hver tablett Aprovel 300 mg inneholder 300 mg irbesartan.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3000, karnaubavoks.

Hvordan Aprovel ser ut og innholdet i pakningen

Aprovel 300 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til "off-white", bikonvekse og oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2873 trykt på den andre siden.

Aprovel 300 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjerte tabletter kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tilvirker:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - Frankrike

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungarn

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for irbesartan har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

76 tilfeller av trombocytopeni er oppdaget. 2 av disse hadde positiv re-challenge, og positiv de-challenge ble notert i 9 tilfeller.

Tid til hendelsen inntraff var kort (fra 1 dag til noen få uker) i 20 tilfeller, lang (fra noen få måneder til 8 år) i 11 tilfeller og ukjent i de siste 45 tilfellene.

4 saker var godt dokumenterte og relevante. 32 saker ble vurdert som mangelfulle med hensyn til underliggende historie og samtidig legemiddelbruk, minst 5 har sammenfallende kronologi, og en årsakssammenheng kan ikke utelukkes i disse sakene.

Samlet sett tyder informasjonen etter markedsføring, tilfeller med kort tid til hendelsen inntraff, sammenfallende kronologi, og informasjon om de-challenge og re-challenge, på en årsakssammenheng.

Andre angiotensinreseptorblokkere har trombocytopeni inkludert som bivirkning i produktinformasjonen, og også irbesartan i produktinformasjonen til FDA.

På bakgrunn av data presentert i gjennomgått PSUR, anser PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder irbesartan er berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for irbesartan mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder irbesartan er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).