BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 75 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 75 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt: 15,37 mg laktosmonohydrat per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.
Vit till gråvit, bikonvex och oval med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2771 på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Aprovel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

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

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Aprovel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målblodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

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

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

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

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Aprovel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Aprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Aprovel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

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

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

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

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

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

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

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

Allmänt: hos patienter, vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.
Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Litium: reversibla ökningar av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills

rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.
Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).
Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.
Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Aprovel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Blodet och lymfsystemet:
Ingen känd frekvens: trombocytopeni

Immunsystemet:
Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:
Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:
Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*
Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:
Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:
Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:
Vanliga: ortostatisk hypotoni*
Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:
Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:
Vanliga: illamående/kräkningar
Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna
Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:
Mindre vanliga: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:
Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Vanliga: muskuloskeletal smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar:
Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:
Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:
Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogruppen. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogruppen.
Vanliga: signifikanta ökningar av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa ökningar hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser.
Hos 1,7% av hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT_1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT_1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT_1) receptorerna ger ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni
Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo. Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos.
Den blodtryckssänkande effekten av Aprovel är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.
De blodtrycksänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).
Effekten av Aprovel påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.
Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

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

Hypertoni och typ 2 diabetes med njursjukdom
IDNT studien (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) visar att irbesartan minskar progressionen av njursjukdom hos patienter med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri. IDNT var en dubbel-blind, kontrollerad, morbiditets- och mortalitetsstudie, som jämförde Aprovel, amlodipin och placebo. Långtidseffekterna (i genomsnitt 2,6 år) av Aprovel på progression av njursjukdom och totalmortalitet undersöktes hos 1715 patienter med hypertoni och typ 2 diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag och serumkreatinin mellan 1,0-3,0 mg/dl. Patienterna titrerades från 75 mg till en underhållsdos på 300 mg Aprovel, från 2,5 mg till 10 mg amlodipin eller placebo, beroende på tolerans. Patienterna i samtliga behandlingsgrupper fick som regel mellan 2 och 4 antihypertensiva läkemedel (såsom diuretika, betablockerare, alfablockerare) för att nå ett på förhand definierat målblodtryck på ≤ 135/85 mmHg eller en sänkning av det systoliska trycket med 10 mmHg, om utgångsvärdet var > 160 mmHg. Sextio procent (60%) av patienterna i placebogruppen nådde detta målblodtryck, medan andelen var 76% och 78% i irbesartan- respektive amlodipingruppen. Irbesartan reducerade signifikant den relativa risken i primär, kombinerad endpoint, som var dubblering av serumkreatinin, terminal njursjukdom (ESRD) och totalmortalitet. Cirka 33% av patienterna i irbesartangruppen nådde primär, renal, kombinerad endpoint jämfört med 39% och 41% i placebo- respektive amlodipingruppen [20% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,024) och 23% relativ riskreduktion jämfört med amlodipin (p= 0,006)]. När de enskilda komponenterna av primär endpoint analyserades, sågs ingen effekt på totalmortalitet, medan en positiv trend avseende sänkt ESRD och en signifikant mindre dubblering av serumkreatinin observerades.

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

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Micoralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl hos män och < 1,1 mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Aprovel på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var ≤ 135/85 mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart

blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogruppen (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,0004) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Aprovel 300 mg gruppen (34%) än i placebogruppen (21%).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):
Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.
ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.
Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.
ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C-irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt.

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

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C-irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrisk population
Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att C_{max}, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Vattenhaltig kolloidal kiseldioxid
Pregelatiniserad majsstärkelse
Poloxamer 188.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/046/001-003
EU/1/97/046/010
EU/1/97/046/013

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 augusti 1997
Datum för senaste förnyelse: 27 augusti 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 150 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 150 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt: 30,75 mg laktosmonohydrat per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.
Vit till gråvit, bikonvex och oval med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2772 på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Aprovel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

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

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Aprovel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målblodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

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

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

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

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Aprovel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Aprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Aprovel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

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

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

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

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

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

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

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

Allmänt: hos patienter, vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.
Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Litium: reversibla ökningar av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills

rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.
Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).
Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.
Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Aprovel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Blodet och lymfsystemet:
Ingen känd frekvens: trombocytopeni

Immunsystemet:
Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:
Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:
Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*
Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:
Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:
Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:
Vanliga: ortostatisk hypotoni*
Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:
Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:
Vanliga: illamående/kräkningar
Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna
Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:
Mindre vanliga: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:
Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Vanliga: muskuloskeletal smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar:
Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:
Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:
Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogruppen. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogruppen.
Vanliga: signifikanta ökningar av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa ökningar hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser.
Hos 1,7% av hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT_1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT_1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT_1) receptorerna ger ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni
Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo. Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos.
Den blodtryckssänkande effekten av Aprovel är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.
De blodtrycksänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).
Effekten av Aprovel påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.
Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

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

Hypertoni och typ 2 diabetes med njursjukdom
IDNT studien (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) visar att irbesartan minskar progressionen av njursjukdom hos patienter med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri. IDNT var en dubbel-blind, kontrollerad, morbiditets- och mortalitetsstudie, som jämförde Aprovel, amlodipin och placebo. Långtidseffekterna (i genomsnitt 2,6 år) av Aprovel på progression av njursjukdom och totalmortalitet undersöktes hos 1715 patienter med hypertoni och typ 2 diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag och serumkreatinin mellan 1,0-3,0 mg/dl. Patienterna titrerades från 75 mg till en underhållsdos på 300 mg Aprovel, från 2,5 mg till 10 mg amlodipin eller placebo, beroende på tolerans. Patienterna i samtliga behandlingsgrupper fick som regel mellan 2 och 4 antihypertensiva läkemedel (såsom diuretika, betablockerare, alfablockerare) för att nå ett på förhand definierat målblodtryck på ≤ 135/85 mmHg eller en sänkning av det systoliska trycket med 10 mmHg, om utgångsvärdet var > 160 mmHg. Sextio procent (60%) av patienterna i placebogruppen nådde detta målblodtryck, medan andelen var 76% och 78% i irbesartan- respektive amlodipingruppen. Irbesartan reducerade signifikant den relativa risken i primär, kombinerad endpoint, som var dubblering av serumkreatinin, terminal njursjukdom (ESRD) och totalmortalitet. Cirka 33% av patienterna i irbesartangruppen nådde primär, renal, kombinerad endpoint jämfört med 39% och 41% i placebo- respektive amlodipingruppen [20% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,024) och 23% relativ riskreduktion jämfört med amlodipin (p= 0,006)]. När de enskilda komponenterna av primär endpoint analyserades, sågs ingen effekt på totalmortalitet, medan en positiv trend avseende sänkt ESRD och en signifikant mindre dubblering av serumkreatinin observerades.

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

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Micoralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl hos män och < 1,1 mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Aprovel på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var ≤ 135/85 mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart

blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogruppen (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,0004) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Aprovel 300 mg gruppen (34%) än i placebogruppen (21%).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):
Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.
ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.
Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.
ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C-irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt.

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

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C-irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrisk population
Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att C_{max}, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Vattenhaltig kolloidal kiseldioxid
Pregelatiniserad majsstärkelse
Poloxamer 188.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/046/004-006
EU/1/97/046/011
EU/1/97/046/014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 augusti 1997
Datum för senaste förnyelse: 27 augusti 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 300 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 300 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt: 61,50 mg laktosmonohydrat per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.
Vit till gråvit, bikonvex och oval med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2773 på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Aprovel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

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

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Aprovel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målblodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

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

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

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

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Aprovel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Aprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Aprovel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

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

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

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

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

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

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

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

Allmänt: hos patienter, vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.
Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Litium: reversibla ökningar av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills

rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.
Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).
Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.
Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Aprovel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Blodet och lymfsystemet:
Ingen känd frekvens: trombocytopeni

Immunsystemet:
Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:
Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:
Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*
Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:
Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:
Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:
Vanliga: ortostatisk hypotoni*
Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:
Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:
Vanliga: illamående/kräkningar
Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna
Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:
Mindre vanliga: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:
Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Vanliga: muskuloskeletal smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar:
Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:
Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:
Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogruppen. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogruppen.
Vanliga: signifikanta ökningar av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa ökningar hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser.
Hos 1,7% av hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT_1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT_1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT_1) receptorerna ger ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni
Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo. Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos.
Den blodtryckssänkande effekten av Aprovel är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.
De blodtrycksänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).
Effekten av Aprovel påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.
Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

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

Hypertoni och typ 2 diabetes med njursjukdom
IDNT studien (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) visar att irbesartan minskar progressionen av njursjukdom hos patienter med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri. IDNT var en dubbel-blind, kontrollerad, morbiditets- och mortalitetsstudie, som jämförde Aprovel, amlodipin och placebo. Långtidseffekterna (i genomsnitt 2,6 år) av Aprovel på progression av njursjukdom och totalmortalitet undersöktes hos 1715 patienter med hypertoni och typ 2 diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag och serumkreatinin mellan 1,0-3,0 mg/dl. Patienterna titrerades från 75 mg till en underhållsdos på 300 mg Aprovel, från 2,5 mg till 10 mg amlodipin eller placebo, beroende på tolerans. Patienterna i samtliga behandlingsgrupper fick som regel mellan 2 och 4 antihypertensiva läkemedel (såsom diuretika, betablockerare, alfablockerare) för att nå ett på förhand definierat målblodtryck på ≤ 135/85 mmHg eller en sänkning av det systoliska trycket med 10 mmHg, om utgångsvärdet var > 160 mmHg. Sextio procent (60%) av patienterna i placebogruppen nådde detta målblodtryck, medan andelen var 76% och 78% i irbesartan- respektive amlodipingruppen. Irbesartan reducerade signifikant den relativa risken i primär, kombinerad endpoint, som var dubblering av serumkreatinin, terminal njursjukdom (ESRD) och totalmortalitet. Cirka 33% av patienterna i irbesartangruppen nådde primär, renal, kombinerad endpoint jämfört med 39% och 41% i placebo- respektive amlodipingruppen [20% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,024) och 23% relativ riskreduktion jämfört med amlodipin (p= 0,006)]. När de enskilda komponenterna av primär endpoint analyserades, sågs ingen effekt på totalmortalitet, medan en positiv trend avseende sänkt ESRD och en signifikant mindre dubblering av serumkreatinin observerades.

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

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Micoralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl hos män och < 1,1 mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Aprovel på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var ≤ 135/85 mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart

blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogruppen (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,0004) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Aprovel 300 mg gruppen (34%) än i placebogruppen (21%).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):
Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.
ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.
Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.
ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C-irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt.

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

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C-irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrisk population
Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att C_{max}, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Vattenhaltig kolloidal kiseldioxid
Pregelatiniserad majsstärkelse
Poloxamer 188.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/046/007-009
EU/1/97/046/012
EU/1/97/046/015

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 augusti 1997
Datum för senaste förnyelse: 27 augusti 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 75 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt: 25,50 mg laktosmonohydrat per filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Vit till gråvit, bikonvex och oval med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2871 på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Aprovel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

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

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Aprovel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målblodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

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

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

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

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Aprovel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Aprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Aprovel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

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

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

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

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

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

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

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

Allmänt: hos patienter, vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.
Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Litium: reversibla ökningar av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills

rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.
Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).
Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.
Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Aprovel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Blodet och lymfsystemet:
Ingen känd frekvens: trombocytopeni

Immunsystemet:
Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:
Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:
Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*
Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:
Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:
Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:
Vanliga: ortostatisk hypotoni*
Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:
Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:
Vanliga: illamående/kräkningar
Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna
Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:
Mindre vanlig: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:
Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Vanliga: muskuloskeletal smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar:
Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:
Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:
Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogruppen. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogruppen.
Vanliga: signifikanta ökningar av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa ökningar hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser.
Hos 1,7% av hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT_1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT_1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT_1) receptorerna ger ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni
Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo. Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos.
Den blodtryckssänkande effekten av Aprovel är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.
De blodtrycksänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).
Effekten av Aprovel påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.
Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

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

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

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

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Micoralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl hos män och < 1,1 mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Aprovel på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var ≤ 135/85 mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart

blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogruppen (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,0004) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Aprovel 300 mg gruppen (34%) än i placebogruppen (21%).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):
Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.
ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.
Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.
ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C-irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt.

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

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C-irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrisk population
Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att C_{max}, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium

Hypromellos
Kiseldioxid
Magnesiumstearat.

Filmdragering:
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid
Makrogol 3000
Karnaubavax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 augusti 1997
Datum för senaste förnyelse: 27 augusti 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 150 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan.

Hjälpämne med känd effekt: 51,00 mg laktosmonohydrat per filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Vit till gråvit, bikonvex och oval med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2872 på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Aprovel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

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

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Aprovel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målblodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

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

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

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

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Aprovel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Aprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Aprovel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

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

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

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

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

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

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

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

Allmänt: hos patienter, vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.
Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Litium: reversibla ökningar av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills

rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.
Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).
Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.
Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Aprovel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Blodet och lymfsystemet:
Ingen känd frekvens: trombocytopeni

Immunsystemet:
Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:
Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:
Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*
Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:
Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:
Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:
Vanliga: ortostatisk hypotoni*
Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:
Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:
Vanliga: illamående/kräkningar
Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna
Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:
Mindre vanlig: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:
Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Vanliga: muskuloskeletal smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar:
Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:
Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:
Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogruppen. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogruppen.
Vanliga: signifikanta ökningar av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa ökningar hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser.
Hos 1,7% av hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT_1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT_1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT_1) receptorerna ger ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni
Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo. Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos.
Den blodtryckssänkande effekten av Aprovel är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.
De blodtrycksänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).
Effekten av Aprovel påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.
Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

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

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

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

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Micoralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl hos män och < 1,1 mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Aprovel på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var ≤ 135/85 mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart

blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogruppen (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,0004) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Aprovel 300 mg gruppen (34%) än i placebogruppen (21%).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):
Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.
ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.
Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.
ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C-irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt.

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

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C-irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrisk population
Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att C_{max}, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium

Hypromellos
Kiseldioxid
Magnesiumstearat.

Filmdragering:
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid
Makrogol 3000
Karnaubavax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 augusti 1997
Datum för senaste förnyelse: 27 augusti 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 300 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig rekommenderad start och underhållsdos är 150 mg givet en gång dagligen, med eller utan föda. Aprovel givet i en dos av 150 mg en gång dagligen ger i allmänhet en bättre 24 timmars blodtryckskontroll än 75 mg. Att starta behandlingen med 75 mg kan emellertid övervägas, särskilt hos patienter i hemodialys och hos äldre över 75 år.

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

Hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes bör behandlingen inledas med 150 mg irbesartan en gång dagligen och titreras upp till 300 mg en gång dagligen, vilket är att föredra som underhållsdos vid behandling av njursjukdom. Nyttan av Aprovel vid njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2 diabetes har visats i studier där irbesartan användes, vid behov med tillägg av andra antihypertensiva medel för att nå målblodtrycket (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Speciella populationer

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

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

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

Pediatrisk population: säkerheten och effekten av Aprovel hos barn upp till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Aprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Även om detta inte är dokumenterat med Aprovel, bör en liknande effekt förutses med angiotensin-II receptorantagonister.

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

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

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

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

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

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

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

Allmänt: hos patienter, vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system, förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.
Som observerats för ACE-hämmare förefaller irbesartan och de andra angiotensin antagonisterna sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renin aktivitet i den svarta hypertensiva populationen (se avsnitt 5.1).

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Litium: reversibla ökningar av serum-litiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med angiotensin converting enzyme hämmare. Liknande effekter har hittills

rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av serum-litiumnivåerna.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.
Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).
Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.
Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning:

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats sedan Aprovel introducerades på marknaden listas också. Dessa biverkningar baseras på spontana rapporter.

Blodet och lymfsystemet:
Ingen känd frekvens: trombocytopeni

Immunsystemet:
Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria

Metabolism och nutrition:
Ingen känd frekvens: hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet:
Vanliga: yrsel, ortostatisk yrsel*
Ingen känd frekvens: vertigo, huvudvärk

Öron och balansorgan:
Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat:
Mindre vanliga: takykardi

Blodkärl:
Vanliga: ortostatisk hypotoni*
Mindre vanliga: rodnad

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:
Mindre vanliga: hosta

Magtarmkanalen:
Vanliga: illamående/kräkningar
Mindre vanliga: diarré, dyspepsi/halsbränna
Ingen känd frekvens: dysgeusi

Lever och gallvägar:
Mindre vanlig: gulsot
Ingen känd frekvens: hepatit, störd leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:
Ingen känd frekvens: leukocytoklastisk vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Vanliga: muskuloskeletal smärta*
Ingen känd frekvens: artralgi, myalgi (i några fall åtföljt av ökade plasmanivåer av kreatinkinas), muskelkramper

Njurar och urinvägar:
Ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, inklusive fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:
Mindre vanliga: sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
Vanliga: trötthet
Mindre vanliga: bröstsmärta

Undersökningar:
Mycket vanliga: hyperkalemi* uppträdde mer frekvent hos diabetespatienter behandlade med irbesartan än med placebo. Hos hypertonipatienter med diabetes och med mikroalbuminuri och normal njurfunktion uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 29,4% av patienterna i irbesartan 300 mg-gruppen och hos 22% av patienterna i placebogruppen. Hos hypertonipatienter med diabetes och med kronisk njurinsufficiens och overt proteinuri uppträdde hyperkalemi (≥ 5,5 mekv/l) hos 46,3% av patienterna i irbesartangruppen och hos 26,3% av patienterna i placebogruppen.
Vanliga: signifikanta ökningar av kreatinkinas i plasma sågs ofta (1,7%) hos irbesartanbehandlade personer. Ingen av dessa ökningar hade samband med identifierbara, kliniska, muskuloskeletala händelser.
Hos 1,7% av hypertonipatienter med framskriden diabetesrelaterad njursjukdom behandlad med irbesartan har en sänkning i hemoglobin*, som inte var kliniskt signifikant, observerats.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism: Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT_1). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT_1 receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT_1) receptorerna ger ökningar i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser. Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Klinisk effekt:

Hypertoni
Irbesartan sänker blodtrycket med minimal förändring av hjärtfrekvensen. Blodtryckssänkningen är dosrelaterad vid dagliga engångsdoser med en tendens att plana ut vid doser över 300 mg. Doser på 150-300 mg en gång dagligen sänker blodtrycken i liggande eller sittande ställning vid dalvärde (dvs 24 timmar efter dosintag) med i medeltal 8-13/5-8 mmHg (systoliskt/diastoliskt) mer än placebo. Maximal blodtryckssänkning erhålles inom 3-6 timmar efter administrering och den blodtryckssänkande effekten bibehålles i minst 24 timmar. Efter 24 timmar var blodtrycksreduktionen 60-70% av det maximala diastoliska och systoliska svaret vid rekommenderade doser. Dosering en gång dagligen med 150 mg gav en blodtryckssänkning med dal- och medelvärden under 24 timmar, liknande den vid dosering två gånger dagligen med samma totaldos.
Den blodtryckssänkande effekten av Aprovel är tydlig inom 1-2 veckor, med maximal effekt 4-6 veckor efter behandlingens början. De antihypertensiva effekterna bibehålles under långtidsterapi. Efter avbrytande av behandlingen återgår blodtrycket gradvis till utgångsläget. Rebound-hypertoni har ej observerats.
De blodtrycksänkande effekterna av irbesartan och diuretika av tiazid-typ är additiva. Hos patienter, som inte adekvat kontrolleras med enbart irbesartan, ger tillägg av en låg dos hydroklortiazid (12,5 mg) en gång dagligen en ytterligare placebo-subtraherad sänkning av blodtrycket vid dalvärdet på 7-10/3-6 mmHg (systoliskt/diastoliskt).
Effekten av Aprovel påverkas ej av ålder eller kön. Liksom med andra läkemedel, som påverkar renin-angiotensinsystemet, svarar svarta hypertensiva patienter märkbart sämre på monoterapi med irbesartan. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen), blir den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som hos vita.
Det finns ingen kliniskt betydelsefull påverkan av urinsyra i serum eller utsöndringen av urinsyra i urinen.

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

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

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

Studien IRMA 2 (the Effects of Irbesartan on Micoralbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) visar att irbesartan 300 mg fördröjer progression till overt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollerad, dubbel-blind, morbiditetsstudie på 590 patienter med typ 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) och normal njurfunktion (serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl hos män och < 1,1 mg/dl hos kvinnor). I studien undersöktes långtidseffekterna (2 år) av Aprovel på progression till klinisk (overt) proteinuri (utsöndringshastigheten av albumin i urinen (UAER) > 300 mg/dag och en ökning i UAER med minst 30% från utgångsvärdet). Det på förhand definierade målblodtrycket var ≤ 135/85 mmHg. Ytterligare antihypertensiva läkemedel (dock inte ACE-hämmare, angiotensin-II receptor antagonister eller dihydropyridin kalcium blockerare) lades till vid behov för att nå målblodtrycket. Medan jämförbart

blodtryck uppnåddes i samtliga behandlingsgrupper nådde färre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2%) än i placebogruppen (14,9%) och i irbesartan 150 mg gruppen (9,7%) endpoint overt proteinuri, vilket visar en 70% relativ riskreduktion jämfört med placebo (p= 0,0004) vid den högre dosen. En åtföljande förbättring av glomerulär filtrationshastighet (GFR) sågs inte under de första tre månadernas behandling. Fördröjningen i progression till klinisk proteinuri var tydlig redan efter tre månader och fortsatte under 2-årsperioden. Regression till normoalbuminuri (< 30 mg/dag) var mer frekvent i Aprovel 300 mg gruppen (34%) än i placebogruppen (21%).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):
Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.
ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.
Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.
ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas irbesartan väl: studier av den absoluta biotillgängligheten gav värden på c:a 60-80%. Samtidigt intag av föda har ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av irbesartan. Plasmaproteinbindningen är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen är 53-93 liter. Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C-irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har försumbar effekt.

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

Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller iv administrering av ^{14}C-irbesartan återfinnes cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen.

Pediatrisk population
Irbesartans farmakokinetik utvärderades hos 23 hypertensiva barn efter 4 veckors administrering av en eller flera dagliga doser irbesartan (2 mg/kg) upp till en maximal daglig dos på 150 mg. Av dessa 23 barn kunde 21 utvärderas med avseende på farmakokinetik i jämförelse med vuxna (12 barn över 12 år, nio barn mellan 6 och 12 år). Resultaten visade att C_{max}, AUC och clearance var jämförbara med dem som sågs hos vuxna patienter som fick 150 mg irbesartan dagligen. En begränsad accumulering av irbesartan (18%) i plasma sågs vid upprepad dosering en gång dagligen.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium

Hypromellos
Kiseldioxid
Magnesiumstearat.

Filmdragering:
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid
Makrogol 3000
Karnaubavax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartong med 56 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 augusti 1997
Datum för senaste förnyelse: 27 augusti 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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
Ungern

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 75 mg tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 75 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Aprovel 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 75 mg tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:
Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 150 mg tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 150 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Aprovel 150 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 150 mg tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:
Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 300 mg tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 300 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Aprovel 300 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 300 mg tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:
Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 75 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 75 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Aprovel 75 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 75 mg tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:
Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 150 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 150 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Aprovel 150 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 150 mg tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:
Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 300 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 300 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Aprovel 300 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprovel 300 mg tabletter
irbesartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:
Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren
Aprovel 75 mg tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel
3. Hur du tar Aprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aprovel är och vad det används för

Aprovel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Aprovel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Aprovel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Aprovel används hos vuxna patienter
- vid behandling av högt blodtryck *(essentiell hypertoni)*
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion, påvisad i laboratorieprov.

2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel

Ta inte Aprovel
- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Gravida kvinnor ska inte använda Aprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Aprovel, se Graviditet och amning).
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Aprovel och **om något av följande gäller dig**:
- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Aprovel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
    - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.

- aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Aprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Aprovel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Barn och ungdomar
Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar eftersom läkemedelets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Aprovel
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Aprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:
- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Aprovel med mat och dryck
Aprovel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning
Graviditet
Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Aprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Aprovel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning
Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Aprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner
Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Aprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Aprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Aprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt
Aprovel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Aprovel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Aprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

- **Patienter med högt blodtryck**
  Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen (två tabletter dagligen). Dosen kan sedan ökas till 300 mg (fyra tabletter dagligen) en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

- **Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom**
  Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg (fyra tabletter dagligen) en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Användning för barn och ungdomar
Aprovel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Aprovel
Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Aprovel
Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.
Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Aprovel och omedelbart kontakta läkare.**

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
Mycket vanliga: kan påverka fler än 1 av 10 patienter
Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter
Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med Aprovel:
- Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 patienter): om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.

- Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 patienter): yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärtor och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 patienter): hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärtor.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att Aprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärtor, minskat antal blodplättar, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Aprovel 75 mg innehåller 75 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, vattenhaltig kolloidal kiseldioxid, modifierad majsstärkelse och poloxamer 188.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Aprovel 75 mg tabletter är vita till gråvita, bikonvexa och ovala med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2771 på den andra sidan.

Aprovel 75 mg tabletter tillhandahålles i förpackningar på 14, 28, 56 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:
Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tillverkare:
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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

Bipacksedel: Information till användaren
Aprovel 150 mg tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel
3. Hur du tar Aprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aprovel är och vad det används för

1. VAD APROVEL ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Aprovel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Aprovel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Aprovel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Aprovel används hos vuxna patienter
- vid behandling av högt blodtryck *(essentiell hypertoni)*
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion, påvisad i laboratorieprov.

2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel

Ta inte Aprovel
- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Gravida kvinnor ska inte använda Aprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Aprovel, se Graviditet och amning).
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Aprovel och **om något av följande gäller dig**:
- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Aprovel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.

- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
    - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
    - aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Aprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Aprovel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Barn och ungdomar
Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar eftersom läkemedelets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Aprovel
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Aprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:
- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Aprovel med mat och dryck
Aprovel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning
Graviditet
Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Aprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Aprovel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning
Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Aprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner
Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Aprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Aprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Aprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt
Aprovel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Aprovel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Aprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

- **Patienter med högt blodtryck**
  Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan ökas till 300 mg (två tabletter dagligen) en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

- **Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom**
  Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg (två tabletter dagligen) en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Användning för barn och ungdomar
Aprovel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Aprovel
Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Aprovel
Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.
Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Aprovel och omedelbart kontakta läkare.**

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
Mycket vanliga: kan påverka fler än 1 av 10 patienter
Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter
Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med Aprovel:

- Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 patienter): om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.

- Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 patienter): yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärtor och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 patienter): hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärtor.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att Aprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärtor, minskat antal blodplättar, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Aprovel 150 mg innehåller 150 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, vattenhaltig kolloidal kiseldioxid, modifierad majsstärkelse och poloxamer 188.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Aprovel 150 mg tabletter är vita till gråvita, bikonvexa och ovala med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2772 på den andra sidan.

Aprovel 150 mg tabletter tillhandahålles i förpackningar på 14, 28, 56 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:
Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tillverkare:
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 - Ungern

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

Bipacksedel: Information till användaren
Aprovel 300 mg tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel
3. Hur du tar Aprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aprovel är och vad det används för

Aprovel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Aprovel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Aprovel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Aprovel används hos vuxna patienter
- vid behandling av högt blodtryck *(essentiell hypertoni)*
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion, påvisad i laboratorieprov.

2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel

Ta inte Aprovel
- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Gravida kvinnor ska inte använda Aprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Aprovel, se Graviditet och amning).
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Aprovel och **om något av följande gäller dig**:
- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Aprovel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
    - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.

- aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Aprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Aprovel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Barn och ungdomar
Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar eftersom läkemedelets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Aprovel
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Aprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:
- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Aprovel med mat och dryck
Aprovel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning
Graviditet
Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Aprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Aprovel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning
Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Aprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner
Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Aprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Aprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Aprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt
Aprovel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Aprovel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Aprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

- **Patienter med högt blodtryck**
  Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan ökas till 300 mg en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

- **Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom**
  Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Användning för barn och ungdomar
Aprovel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Aprovel
Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Aprovel
Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.
Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Aprovel och omedelbart kontakta läkare.**

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
Mycket vanliga: kan påverka fler än 1 av 10 patienter
Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter
Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med Aprovel:
- Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 patienter): om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.

- Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 patienter): yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärtor och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 patienter): hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärtor.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att Aprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärtor, minskat antal blodplättar, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Aprovel 300 mg innehåller 300 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, vattenhaltig kolloidal kiseldioxid, modifierad majsstärkelse och poloxamer 188.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Aprovel 300 mg tabletter är vita till gråvita, bikonvexa och ovala med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2773 på den andra sidan.

Aprovel 300 mg tabletter tillhandahålles i förpackningar på 14, 28, 56 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:
Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tillverkare:
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 - Ungern

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

Bipacksedel: Information till användaren
Aprovel 75 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel
3. Hur du tar Aprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aprovel är och vad det används för

Aprovel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Aprovel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Aprovel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Aprovel används hos vuxna patienter
- vid behandling av högt blodtryck *(essentiell hypertoni)*
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion påvisad i laboratorieprov.

2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel

Ta inte Aprovel
- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Gravida kvinnor ska inte använda Aprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Aprovel, se Graviditet och amning).
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Aprovel och **om något av följande gäller dig**:
- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Aprovel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
    - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.

- aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Aprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Aprovel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Barn och ungdomar
Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar eftersom läkemedelets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Aprovel
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Aprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:
- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Aprovel med mat och dryck
Aprovel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning
Graviditet
Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Aprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Aprovel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning
Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Aprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner
Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Aprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Aprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Aprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt
Aprovel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Aprovel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Aprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

- **Patienter med högt blodtryck**
  Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen (två tabletter dagligen). Dosen kan sedan ökas till 300 mg (fyra tabletter dagligen) en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

- **Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom**
  Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg (fyra tabletter dagligen) en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Användning för barn och ungdomar
Aprovel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Aprovel
Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Aprovel
Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.
Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Aprovel och omedelbart kontakta läkare.**

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
Mycket vanliga: kan påverka fler än 1 av 10 patienter
Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter
Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med Aprovel:
- Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 patienter): om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.

- Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 patienter): yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärtor och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 patienter): hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärtor.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att Aprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärtor, minskat antal blodplättar, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Aprovel 75 mg innehåller 75 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3000 och karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Aprovel 75 mg filmdragerade tabletter är vita till gråvita, bikonvexa och ovala med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2871 på den andra sidan.

Aprovel 75 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 filmdragerade tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:
Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tillverkare:
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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

Bipacksedel: Information till användaren
Aprovel 150 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel
3. Hur du tar Aprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aprovel är och vad det används för

Aprovel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Aprovel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Aprovel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Aprovel används hos vuxna patienter
- vid behandling av högt blodtryck *(essentiell hypertoni)*
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion påvisad i laboratorieprov.

2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel

Ta inte Aprovel
- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Gravida kvinnor ska inte använda Aprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Aprovel, se Graviditet och amning).
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Aprovel och **om något av följande gäller dig**:
- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Aprovel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
    - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.

- aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Aprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Aprovel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Barn och ungdomar
Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar eftersom läkemedelets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Aprovel
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Aprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:
- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Aprovel med mat och dryck
Aprovel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning
Graviditet
Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Aprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Aprovel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning
Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Aprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner
Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Aprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Aprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Aprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt
Aprovel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Aprovel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Aprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

- **Patienter med högt blodtryck**
  Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan ökas till 300 mg (två tabletter dagligen) en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

- **Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom**
  Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg (två tabletter dagligen) en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Användning för barn och ungdomar
Aprovel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Aprovel
Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Aprovel
Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.
Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Aprovel och omedelbart kontakta läkare.**

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
Mycket vanliga: kan påverka fler än 1 av 10 patienter
Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter
Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med Aprovel:
- Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 patienter): om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.

- Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 patienter): yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärtor och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 patienter): hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärtor.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att Aprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärtor, minskat antal blodplättar, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Aprovel 150 mg innehåller 150 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3000 och karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Aprovel 150 mg filmdragerade tabletter är vita till gråvita, bikonvexa och ovala med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2872 på den andra sidan.

Aprovel 150 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 filmdragerade tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:
Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tillverkare:
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 - Ungern

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

Bipacksedel: Information till användaren
Aprovel 300 mg filmdragerade tabletter
irbesartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel
3. Hur du tar Aprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aprovel är och vad det används för

Aprovel tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Aprovel förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, vilket får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Aprovel fördröjer försämring av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes.

Aprovel används hos vuxna patienter
- vid behandling av högt blodtryck *(essentiell hypertoni)*
- för att skydda njurarna hos patienter med högt blodtryck, typ 2 diabetes och nedsatt njurfunktion påvisad i laboratorieprov.

2. Vad du behöver veta innan du tar Aprovel

Ta inte Aprovel
- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Gravida kvinnor ska inte använda Aprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Aprovel, se Graviditet och amning).
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Aprovel och **om något av följande gäller dig**:
- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem**
- om du lider av **hjärtproblem**
- om du får Aprovel för **diabetesrelaterad njursjukdom**. Då kan din läkare komma att ta regelbundna blodprov, särskilt för att vid dålig njurfunktion mäta kaliumnivån i blodet.
- om du **skall opereras eller få narkos**.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
    - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.

- aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Aprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Aprovel rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Barn och ungdomar
Denna produkt bör inte användas av barn och ungdomar eftersom läkemedelets säkerhet och effekt inte har utvärderats fullständigt.

Andra läkemedel och Aprovel
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :
Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Aprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan komma att behöva ta blodprov om du använder:
- kaliumtillägg
- kaliumhaltiga saltersättningsmedel
- kaliumsparande mediciner (t ex vissa urindrivande medel)
- mediciner som innehåller litium.

Om du använder vissa smärtstillande läkemedel, så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, kan effekten av irbesartan minska.

Aprovel med mat och dryck
Aprovel kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning
Graviditet
Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Aprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Aprovel bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning
Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Aprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes förtidigt.

Körförmåga och användning av maskiner
Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Aprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta bör du tala med din läkare innan du kör bil eller använder maskiner.

Aprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Aprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Administreringssätt
Aprovel **tas via munnen**. Svälj tabletterna med tillräcklig mängd dryck (t ex ett glas vatten). Du kan ta Aprovel med eller utan föda. Försök att ta din dagliga dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta Aprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

- **Patienter med högt blodtryck**
  Vanlig dos är 150 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan ökas till 300 mg en gång dagligen beroende på effekten på blodtrycket.

- **Patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom**
  Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes är 300 mg en gång dagligen att föredra som underhållsdos.

Läkaren kan, särskilt när behandlingen påbörjas, ordinera en lägre dos till vissa patienter t.ex. de som behandlas med **hemodialys**, eller de som är **äldre än 75 år**.

Maximal blodtryckssänkning erhålls 4-6 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Användning för barn och ungdomar
Aprovel ska inte ges till barn under 18 år. Om ett barn sväljer några tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Aprovel
Om du av misstag tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att ta Aprovel
Om du av misstag hoppat över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.
Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva läkarvård.

Som med liknande mediciner, har sällsynta fall av allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag), så väl som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga rapporterats hos patienter som tagit irbesartan. Om du får något av dessa symtom eller om du får svårt att andas ska du **sluta att ta Aprovel och omedelbart kontakta läkare.**

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:
Mycket vanliga: kan påverka fler än 1 av 10 patienter
Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter
Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar för patienter som behandlades med Aprovel:
- Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 patienter): om du har högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom kan blodprov visa en ökad nivå av kalium.

- Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 patienter): yrsel, illamående/kräkningar, trötthet och blodprov kan visa ökade nivåer av ett enzym som mäter muskel och hjärtfunktion (kreatinkinas). Hos patienter med högt blodtryck och typ 2 diabetes med njursjukdom rapporterades även yrsel när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning, lågt blodtryck när de reste sig upp från liggande eller sittande ställning samt led- eller muskelsmärtor och sänkta nivåer av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

- Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 patienter): hjärtklappning, rodnad, hosta, diarré, matsmältningsbesvär/halsbränna, försämrad sexuell förmåga och bröstsmärtor.

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att Aprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: yrsel, huvudvärk, smakförändringar, ringningar i öronen, muskelkramper, led- och muskelsmärtor, minskat antal blodplättar, leverpåverkan, ökad kaliumnivå i blodet, nedsatt njurfunktion samt inflammation i fina blodkärl framförallt i huden (ett tillstånd som kallas leukocytoklastisk vaskulit). Gulsot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är irbesartan. Varje tablett Aprovel 300 mg innehåller 300 mg irbesartan.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3000 och karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Aprovel 300 mg filmdragerade tabletter är vita till gråvita, bikonvexa och ovala med ett hjärta inpräglat på en sida och nummer 2873 på den andra sidan.

Aprovel 300 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 filmdragerade tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:
Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Frankrike

Tillverkare:
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 - Ungern

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

Annex IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för irbesartan är CHMP:s slutsatser följande:

76 fall av trombocytopeni utvärderades: 2 av dessa fall med positiv återinsättning och 9 fall med positiv läkemedelsutsättning.

Tid till effekt var kort (1 dag till några veckor) i 20 fall, lång (från några månader till 8 år) i 11 fall och okänt i resterande 45 fallen.

4 fall var väldokumenterade och relevanta. 32 fall ansågs ha knapphändig information om bakomliggande historia och andra läkemedel, åtminstone fem av dem har kompatibel kronologi, men ett orsakssamband kan inte uteslutas i dessa fall.

Sammantaget talar informationen från erfarenhet efter marknadsföring, fall med kort tid till effekt, kompatibel kronologi and information om fall av läkemedelsutsättning och återinsättning och väl dokumenterade rapporter för ett orsakssamband.

Det noterades att andra angiotensinreceptorblockerare har trombocytopeni listat som biverkning i produktinformationen och även irbesartan i produktinformation från FDA.

Med anledning av de data som presenteras i den granskade periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller irbesartan är motiverade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för irbesartan anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller irberartan är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att godkännandena för försäljning ska ändras.