

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 75 mg tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 75 mg irbesartan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 15,37 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte indgraveret på den ene side og nummeret 2771 indgraveret på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Aprovel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Aprovel generelt en bedre 24-timers blodtryksskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter > 75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang dagligt, kan dosis af Aprovel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Aprovel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type 2-diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan, 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom.

Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Aprovel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugtefter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Specielle patientgrupper

### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En laverestartdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

### *Leverfunktionsnedsættelse*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

### *Ældre personer*

Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter > 75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre personer.

### *Pædiatrisk population*

Aprovels sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

## Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig behandling med Aprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt.4.4 og 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Aprovel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Aprovel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Aprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Aprovel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type 2-diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle sub-grupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS): Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Hyperkaliæmi: Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Aprovel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom, og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

Lithium: Kombination af lithium og Aprovel frarådes (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Aprovel.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveaueet ofte er lavere hos den sorte hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pædiatrisk population: Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 and 5.2).

Lactose: Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Diuretika og andre antihypertensive lægemidler: Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er Aprovel uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister

samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandling med Aprovel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier, viser at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serum-kaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serum-kalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithium koncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithium værdier omhyggeligt.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Dette gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Aprovel under amning, frarådes brugen af Aprovel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

### Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at irbesartan vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

## **4.8 Bivirkninger**

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebogruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartanbehandlede patienter (3,3%) end blandt placebobehandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettedes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos > 2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

#### Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Trombocytopeni

#### Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria, anafylaktisk reaktion/shock

#### Metabolisme og ernæring

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

#### Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*  
Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

#### Øre og labyrint

Ikke kendt: Tinnitus

#### Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi

#### Vaskulære sygdomme

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*  
Ikke almindelig: Rødme

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hoste

#### Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme/opkastning  
Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand  
Ikke kendt: Dysgeusia

#### Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Gulsot  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

#### Hud og subkutane væv

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*

Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-kreatinkinase), muskeltkræmper

### Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)

### Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Voldsom træthed

Ikke almindelig: Brystsmerter

### Undersøgelser

Meget almindelig: Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og 22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatininase rapporteredes hyppigt (1,7%) blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var forbundet med identificerbare kliniske muskuloskeletale hændelser.

Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7% (dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk nyresygdom behandlet med irbesartan.

### Pædatrisk population

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed (1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede laboratoriemæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatinkinase (CK)-værdier hos 2% af børnene.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Erfaringerne med behandling af voksne med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet. De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Aprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk



udskylning. Medicinsk kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin-II antagonist, almindelige  
ATC-kode: C09C A04.

#### Virkningsmekanisme

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt

##### *Hypertension*

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (d.-vs. 24 timer efter dosering), som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtryksænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt.

Aprovels blodtryksænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound-hypertension.

Den blodtryksænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit.

Virkingen af Aprovel afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertensionpatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide.

Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

### *Pædiatrisk population*

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge eller børn med hypertension eller i risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

### *Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom*

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede Aprovel, amlodipin og placebo. Hos 1715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved Aprovel med henblik på progression af nyresygdom og total mortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg Aprovel, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, mens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller total mortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p= 0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p= 0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupper opdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse. Der sås øget hyppighed af ikke-fatal MI og slagtilfælde kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Det er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetestype 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbelt blindt morbiditets studie med 590 patienter med type 2-diabetestype 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af Aprovel med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold

til baseline). Den foruddefinerede blodtrykssværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmer, angiotensin II-receptorantagonister og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan der fik 300 mg (5,2%) som nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p=0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomerulære filtrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri ( $< 30$  mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik Aprovel 300 mg (34%) end i placebogruppen (21%).

#### *Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter.

### Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

## Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasma-koncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasma-koncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og  $C_{max}$ -værdier var også noget højere hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

## Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}C$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

## Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkelt-dosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg daglig i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at  $C_{max}$ , AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang daglig til børn.

## Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

## Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosenatrium  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Kolloid silica  
Prægelatineret majsstivelse  
Poloxamer 188.

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 56 x 1 tabletter i perforerede PVC/PVDC/aluminiumblister med éngangsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktions**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 27. august 1997  
Dato for seneste fornyelse: 27. august 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 150 mg tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 150 mg irbesartan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 30,75 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte indgraveret på den ene side og nummeret 2772 indgraveret på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Aprovel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Aprovel generelt en bedre 24-timers blodtryksskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter > 75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang dagligt, kan dosis af Aprovel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Aprovel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type 2-diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan, 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom.

Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Aprovel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugtefter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Specielle patientgrupper

### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En laverestartdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

### *Leverfunktionsnedsættelse*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

### *Ældre personer*

Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter > 75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre personer.

### *Pædiatrisk population*

Aprovels sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

## Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig behandling med Aprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt.4.4 og 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Aprovel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Aprovel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Aprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Aprovel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type 2-diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle sub-grupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).



**Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):** Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

**Hyperkaliæmi:** Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Aprovel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom, og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

**Lithium:** Kombination af lithium og Aprovel frarådes (se pkt. 4.5).

**Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:** Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

**Primær aldosteronisme:** Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Aprovel.

**Generelt:** Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveauet ofte er lavere hos den sorte hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

**Graviditet:** Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

**Pædiatrisk population:** Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 and 5.2).

**Lactose:** Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Diuretika og andre antihypertensive lægemidler:** Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er Aprovel uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister

samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandling med Aprovel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serum-kaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serum-kalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithium koncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithium værdier omhyggeligt.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes. Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Dette gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Aprovel under amning, frarådes brugen af Aprovel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

### Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at irbesartan vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

## **4.8 Bivirkninger**

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebo-gruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartan-behandlede patienter (3,3%) end blandt placebo-behandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettedes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos > 2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældent ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

#### Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Trombocytopeni

#### Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria, anafylaktisk reaktion/shock

#### Metabolisme og ernæring

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

#### Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*  
Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

#### Øre og labyrint

Ikke kendt: Tinnitus

#### Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi

#### Vaskulære sygdomme

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*  
Ikke almindelig: Rødme

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hoste

#### Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme/opkastning  
Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand  
Ikke kendt: Dysgeusia

#### Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Gulsot  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

#### Hud og subkutane væv

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*

Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-kreatinkinase), muskeltkræmper

### Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)

### Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Voldsom træthed

Ikke almindelig: Brystsmerter

### Undersøgelser

Meget almindelig: Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og 22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatininase rapporteredes hyppigt (1,7%) blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var forbundet med identificerbare kliniske muskelskeletale hændelser.

Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7% (dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk nyresygdom behandlet med irbesartan.

### Pædatrisk population

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed (1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede laboratiøsmæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatinkinase (CK)-værdier hos 2% af børnene.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

## **4.9 Overdosering**

Erfaringerne med behandling af voksne med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet. De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Aprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk

udskylning. Medicinsk kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin-II antagonister, almindelige  
ATC-kode: C09C A04.

#### Virkningsmekanisme

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forøgelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt:

##### *Hypertension*

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (d.-vs. 24 timer efter dosering), som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtryksænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt.

Aprovels blodtryksænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound-hypertension.

Den blodtryksænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit.

Virkingen af Aprovel afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertensionpatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide.

Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

##### *Pædiatrisk population*

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge eller børn med

hypertension eller i risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

### *Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom*

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede Aprovel, amlodipin og placebo. Hos 1715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved Aprovel med henblik på progression af nyresygdom og total mortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg Aprovel, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, mens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller total mortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p= 0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p= 0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupper opdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse e. Der sås øget hyppighed af ikke-fatal MI og slagtilfælde kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Det er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetestype 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbelt blindt morbiditets studie med 590 patienter med type 2-diabetestype 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af Aprovel med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold til baseline). Den foruddefinerede blodtryksværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmer, angiotensin II-receptorantagonister og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan der fik 300 mg (5,2%) som

nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p=0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomerulære filtrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri ( $< 30$  mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik Aprovel 300 mg (34%) end i placebogruppen (21%).

#### *Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter.

### Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

### Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den



maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasma-koncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasma-koncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og  $C_{max}$ -værdier var også noget højere hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

### Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}C$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkeltdosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg daglig i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at  $C_{max}$ , AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang daglig til børn.

### Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

### Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af

corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosematrik  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Kolloid silica  
Prægelatineret majsstivelse  
Poloxamer 188.

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 56 x 1 tabletter i perforerede PVC/PVDC/aluminiumblister med éngangsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 27. august 1997

Dato for seneste fornyelse: 27. august 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 300 mg tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 300 mg irbesartan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 61,50 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte indgraveret på den ene side og nummeret 2773 indgraveret på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Aprovel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Aprovel generelt en bedre 24-timers blodtryksskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter > 75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang dagligt, kan dosis af Aprovel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Aprovel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type 2-diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan, 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom.

Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Aprovel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugtefter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Specielle patientgrupper

### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En laverestartdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

### *Leverfunktionsnedsættelse*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

### *Ældre personer*

Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter > 75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre personer.

### *Pædiatrisk population*

Aprovels sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

## Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig behandling med Aprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt.4.4 og 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Aprovel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Aprovel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Aprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Aprovel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type 2-diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle sub-grupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS): Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Hyperkaliæmi: Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Aprovel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom, og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

Lithium: Kombination af lithium og Aprovel frarådes (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Aprovel.

Generelt: Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveauet ofte er lavere hos den sorte hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

Graviditet: Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pædiatrisk population: Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 and 5.2).

Lactose: Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Diuretika og andre antihypertensive lægemidler: Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er Aprovel uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister

samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandling med Aprovel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serum-kaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serum-kalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithium koncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithium værdier omhyggeligt.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Dette gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, efter samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Aprovel under amning, frarådes brugen af Aprovel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

### Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at irbesartan vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

## **4.8 Bivirkninger**

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebo gruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartanbehandlede patienter (3,3%) end blandt placebo behandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettedes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos > 2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældent ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.



Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

#### Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Trombocytopeni

#### Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria, anafylaktisk reaktion/shock

#### Metabolisme og ernæring

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

#### Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*  
Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

#### Øre og labyrint

Ikke kendt: Tinnitus

#### Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi

#### Vaskulære sygdomme

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*  
Ikke almindelig: Rødme

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hoste

#### Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme/opkastning  
Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand  
Ikke kendt: Dysgeusia

#### Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Gulsot  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

#### Hud og subkutane væv

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*

Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-kreatinkinase), muskeltkræmper

### Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)

### Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Voldsom træthed

Ikke almindelig: Brystsmerter

### Undersøgelser

Meget almindelig: Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og 22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatinin rapporteredes hyppigt (1,7%) blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var forbundet med identificerbare kliniske muskuloskeletale hændelser.

Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7% (dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk nyresygdom behandlet med irbesartan.

### Pædatrisk population

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed (1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede laboratiøsmæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatinkinase (CK)-værdier hos 2% af børnene.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Erfaringerne med behandling af voksne med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet. De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Aprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk

udskylning. Medicinsk kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin-II antagonister, almindelige  
ATC-kode: C09C A04.

#### Virkningsmekanisme

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt:

##### *Hypertension*

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (d.-vs. 24 timer efter dosering), som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtrykssænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt.

Aprovels blodtrykssænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound-hypertension.

Den blodtrykssænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit.

Virkingen af Aprovel afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertensionpatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide.

Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

### *Pædiatrisk population*

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge eller børn med hypertension eller i risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

### *Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom*

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede Aprovel, amlodipin og placebo. Hos 1715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved Aprovel med henblik på progression af nyresygdom og total mortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg Aprovel, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, mens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller total mortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p= 0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p= 0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupper opdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse. Der sås øget hyppighed af ikke-fatal MI og slagtilfælde kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Det er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetestype 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbelt blindt morbiditets studie med 590 patienter med type 2-diabetestype 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af Aprovel med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold

til baseline). Den foruddefinerede blodtrykssværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmer, angiotensin II-receptorantagonister og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan der fik 300 mg (5,2%) som nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p=0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomerulære filtrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri ( $< 30$  mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik Aprovel 300 mg (34%) end i placebogruppen (21%).

#### *Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter.

### Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

### Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasma-koncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasma-koncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og  $C_{max}$ -værdier var også noget højere hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

### Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}C$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uændret i urinen som irbesartan.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkelt-dosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg daglig i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at  $C_{max}$ , AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang daglig til børn.

### Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

### Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser, som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosenatrium  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Kolloid silica  
Prægelatineret majsstivelse  
Poloxamer 188.

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 14 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 28 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 56 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 98 tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.  
Æsker med 56 x 1 tabletter i perforerede PVC/PVDC/aluminiumblister med éngangsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 27. august 1997  
Dato for seneste fornyelse: 27. august 2007

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 75 mg filmovertrukne tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg irbesartan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver tablet indeholder 25,50 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte indgraveret på den ene side og nummeret 2871 indgraveret på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Aprovel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Aprovel generelt en bedre 24-timers blodtryksskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter > 75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang daglig, kan dosis af Aprovel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Aprovel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type-2 diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom. Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Aprovel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugt efter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler, for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Specielle patientgrupper

### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Det er ikke nødvendigt, at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En lavere startdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

### *Leverfunktionsnedsættelse*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

### *Ældre personer*

Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter > 75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre personer.

### *Pædiatrisk population*

Aprovels sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

## Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig behandling med Aprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt.4.4 og 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan derforekomme symptomatisk hypotension hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Aprovel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Aprovel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Aprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Aprovel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type-2 diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle subgrupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

**Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):** Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

**Hyperkaliæmi:** Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Aprovel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

**Lithium:** Kombination af lithium og Aprovel frarådes (se pkt. 4.5).

**Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:** Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

**Primær aldosteronisme:** Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Aprovel.

**Generelt:** Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveauet ofte er lavere hos den sorte, hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

**Graviditet:** Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

**Pædiatrisk population:** Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

**Lactose:** Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Diuretika og andre antihypertensive lægemidler:** Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er Aprovel uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister

samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandlingen med Aprovel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serum-kaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serum-kalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, eftersamtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Aprovel under amning, frarådes brugen af Aprovel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

### Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at irbesartan vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

## **4.8 Bivirkninger**

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebogruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartanbehandlede patienter (3,3%) end blandt placebobehandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettedes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos > 2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

#### Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Trombocytopeni

#### Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria, anafylaktisk reaktion/shock

#### Metabolisme og ernæring

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

#### Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*  
Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

#### Øre og labyrint

Ikke kendt: Tinnitus

#### Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi

#### Vaskulære sygdomme

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*  
Ikke almindelig: Rødme

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hoste

#### Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme/opkastning  
Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand  
Ikke kendt: Dysgeusia

#### Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Gulsot  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

#### Hud og subkutane væv

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*  
Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-kreatinkinase), muskelkramper

### Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)

### Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Voldsom træthed  
Ikke almindelig: Brystsmerter

### Undersøgelser

Meget almindelig: Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og 22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatinin rapporteredes hyppigt (1,7%) blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var forbundet med identificerbare kliniske muskelskeletale hændelser.

Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7% (dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk nyresygdom behandlet med irbesartan.

### Pædatrisk population

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed (1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede laboratiøsmæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatinkinase (CK)-værdier hos 2% af børnene.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

## **4.9 Overdosering**

Erfaringerne med behandling af voksne, med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet. De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Aprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk

udskylning. Medicinsk kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin II-antagonister, almindelige.  
ATC-kode: C09C A04.

#### Virkningsmekanisme

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forøgelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt

##### *Hypertension*

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (dvs. 24 timer efter dosering) som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtryks-sænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt.

Aprovels blodtryks-sænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound- hypertension.

Den blodtryks-sænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit.

Virkingen af Aprovel afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertensionpatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartanmonoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide. Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

##### *Pædiatrisk population*

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge med hypertension eller med



risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

#### *Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom*

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede Aprovel, amlodipin og placebo. Hos 1.715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved Aprovel med henblik på progression af nyresygdom og totalmortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg Aprovel, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, medens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller totalmortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p= 0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p= 0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupper opdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse. Der sås øget hyppighed af ikke fatal MI og slagtilfælde hos kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Der er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbeltblindt morbiditetsstudie med 590 patienter med type 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af Aprovel med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold til baseline). Den foruddefinerede blodtryksværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor antagonist og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan-gruppen der fik 300 mg (5,2%) som

nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p=0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomerulærefiltrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri ( $< 30$  mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik Aprovel 300 mg (34%) end i placebogruppen (21%).

#### *Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlig effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter.

### Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

### Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den

maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakoncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er i en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakoncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og  $C_{max}$ -værdier var også noget højere hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

### Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}C$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkeltdosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg dagligt i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at  $C_{max}$ , AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås en begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang dagligt til børn.

### Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

### Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af

corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser som forårsagede signifikant maternal toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioxid

Magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 3000

Carnaubavoks.

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 14 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 28 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 30 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 56 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 84 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 90 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 98 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 56 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede PVC/PVDC/aluminiumblister med éngangsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktions**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 27. august 1997  
Dato for seneste fornyelse: 27. august 2007

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 150 mg filmovertrukne tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg irbesartan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 51,00 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte indgraveret på den ene side og nummeret 2872 indgraveret på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Aprovel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Aprovel generelt en bedre 24-timers blodtryksskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter > 75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang daglig, kan dosis af Aprovel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Aprovel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type-2 diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom.

Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Aprovel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugt efter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler, for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Specielle patientgrupper

### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Det er ikke nødvendigt, at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En lavere startdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

### *Leverfunktionsnedsættelse*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

### *Ældre personer*

Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter > 75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre personer

### *Pædiatrisk population*

Aprovels sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

## Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig behandling med Aprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt.4.4 og 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan derforekomme symptomatisk hypotension hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Aprovel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Aprovel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Aprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Aprovel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type-2 diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle subgrupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

**Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):** Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

**Hyperkaliæmi:** Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Aprovel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

**Lithium:** Kombination af lithium og Aprovel frarådes (se pkt. 4.5).

**Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:** Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

**Primær aldosteronisme:** Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Aprovel.

**Generelt:** Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveauet ofte er lavere hos den sorte, hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

**Graviditet:** Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

**Pædiatrisk population:** Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

**Lactose:** Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Diuretika og andre antihypertensive lægemidler:** Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er Aprovel uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister



samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandlingen med Aprovel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serum-kaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serum-kalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, eftersamtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Aprovel under amning, frarådes brugen af Aprovel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

### Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at irbesartan vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

## **4.8 Bivirkninger**

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebo-gruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartan-behandlede patienter (3,3%) end blandt placebo-behandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettedes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos > 2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældent ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

#### Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Trombocytopeni

#### Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria, anafylaktisk reaktion/shock

#### Metabolisme og ernæring

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

#### Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*  
Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

#### Øre og labyrint

Ikke kendt: Tinnitus

#### Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi

#### Vaskulære sygdomme

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*  
Ikke almindelig: Rødme

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hoste

#### Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme/opkastning  
Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand  
Ikke kendt: Dysgeusia

#### Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Gulsot  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

#### Hud og subkutane væv

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*  
Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-kreatinkinase), muskelkramper

### Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)

### Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Voldsom træthed  
Ikke almindelig: Brystsmerter

### Undersøgelser

Meget almindelig: Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og 22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatinin rapporteredes hyppigt (1,7%) blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var forbundet med identificerbare kliniske muskelskeletale hændelser.

Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7% (dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk nyresygdom behandlet med irbesartan.

### Pædatrisk population

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed (1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede laboratoriemæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatinkinase (CK)-værdier hos 2% af børnene.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

## **4.9 Overdosering**

Erfaringerne med behandling af voksne, med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet. De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Aprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk

udskylning. Medicinsk kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin II-antagonister, almindelige.  
ATC-kode: C09C A04.

#### Virkningsmekanisme

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt:

##### *Hypertension*

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (dvs. 24 timer efter dosering) som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtryksænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt.

Aprovels blodtryksænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound- hypertension.

Den blodtryksænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit.

Virkingen af Aprovel afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertensionpatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartanmonoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide.

Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

##### *Pædiatrisk population*

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge med hypertension eller med risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

#### *Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom*

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede Aprovel, amlodipin og placebo. Hos 1.715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved Aprovel med henblik på progression af nyresygdom og totalmortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg Aprovel, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, medens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller totalmortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p= 0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p= 0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupperopdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse. Der sås øget hyppighed af ikke fatal MI og slagtilfælde hos kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Der er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbeltblindt morbiditetsstudie med 590 patienter med type 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af Aprovel med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold til baseline). Den foruddefinerede blodtryksværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor antagonist og dihydropyridin-calciumblokkere)

blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan-gruppen der fik 300 mg (5,2%) som nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p=0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomerulærefiltrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri ( $< 30$  mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik Aprovel 300 mg (34%) end i placebo-gruppen (21%).

#### *Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter.

### Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af  $^{14}\text{C}$  irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

### Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakoncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er i en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakoncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og  $C_{max}$ -værdier var også noget højere hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

### Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}C$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkeltdosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg dagligt i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at  $C_{max}$ , AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås en begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang dagligt til børn.

### Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

### Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.



Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Tabletterne:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioxid

Magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 3000

Carnaubavoks.

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 14 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 28 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 30 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 56 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 84 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 90 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 98 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 56 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede PVC/PVDC/aluminiumblister med éngangsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 27. august 1997  
Dato for seneste fornyelse: 27. august 2007

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 300 mg filmovertrukne tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg irbesartan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver tablet indeholder 102,00 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte indgraveret på den ene side og nummeret 2873 indgraveret på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Aprovel er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

Det er også indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Sædvanlig start- og vedligeholdelsesdosering er 150 mg 1 gang dagligt med eller uden samtidig fødeindtagelse. Ved en dosis på 150 mg 1 gang dagligt giver Aprovel generelt en bedre 24-timers blodtryksskontrol end 75 mg. Dog bør en initialdosis på 75 mg overvejes, specielt til patienter i hæmodialyse og hos ældre patienter > 75 år.

Hos patienter som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg, 1 gang daglig, kan dosis af Aprovel øges til 300 mg, eller andre antihypertensiva kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Specielt har tillæg af diuretika som hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning med Aprovel (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive type-2 diabetikere bør behandling starte ved 150 mg irbesartan 1 gang dagligt, og titreres op til 300 mg 1 gang dagligt, som den foretrukne vedligeholdelsesdosering til behandling af nyresygdom.

Dokumentationen for forbedring af nyresygdom ved brug af Aprovel hos hypertensive type 2-diabetikere er baseret på studier, hvor irbesartan blev brugt efter behov med tillæg af andre antihypertensive lægemidler, for at nå det ønskede blodtryk (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Specielle patientgrupper

### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Det er ikke nødvendigt, at dosisjustere patienter med nedsat nyrefunktion. En lavere startdosis (75 mg) bør overvejes hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

### *Leverfunktionsnedsættelse*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let/moderat leverfunktionsnedsættelse. Der foreligger ingen klinisk erfaring med patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse.

### *Ældre personer*

Selvom initialdosis på 75 mg bør overvejes til patienter > 75 år, er det sædvanligvis ikke nødvendigt at dosisjustere ældre personer.

### *Pædiatrisk population*

Aprovels sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

## Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig behandling med Aprovel og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt.4.4 og 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat intravaskulært volumen: Specielt efter første dosis kan derforekomme symptomatisk hypotension hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi forårsaget af kraftig diuretisk behandling, nedsat saltindtag gennem kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Aprovel.

Renovaskulær hypertension: Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til deres eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Selvom dette ikke er dokumenteret for Aprovel, kan der forventes en lignende effekt med angiotensin-II-receptorantagonister.

Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation: Der anbefales periodisk kontrol af serum-kalium- og serum-kreatinin, hvis Aprovel anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen erfaring vedrørende administration af Aprovel til nyligt nyretransplanterede patienter.

Hypertensive patienter med type-2 diabetes og nefropati: I en undersøgelse med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrer og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle subgrupper. Specielt hos kvinder og patienter, der ikke var af europæisk afstamning, sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

**Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):** Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætter nyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt hæmning anses for absolut nødvendig, bør det kun udføres under overvågning af specialister og være underlagt hyppig tæt overvågning af nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

**Hyperkaliæmi:** Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der opstå hyperkaliæmi under behandling med Aprovel, specielt i tilfælde af nyrefunktionsnedsættelse, klinisk proteinuri på grund af diabetisk nyresygdom og/eller hjertefejl. Der anbefales tæt kontrol af serum-kalium hos patienter, der tilhører en risikogruppe (se pkt. 4.5).

**Lithium:** Kombination af lithium og Aprovel frarådes (se pkt. 4.5).

**Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:** Som ved behandling med andre vasodilatorer, skal der udvises ekstra forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

**Primær aldosteronisme:** Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af Aprovel.

**Generelt:** Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, (fx patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inklusive nyrearteriestenose), er behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin-II receptorantagonister, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Ved behandling med et antihypertensivt stof kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin antagonist mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos hvide, muligvis fordi reninniveauet ofte er lavere hos den sorte, hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

**Graviditet:** Behandling med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

**Pædiatrisk population:** Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i aldersgruppen 6 til 16 år, men de aktuelle data er ikke tilstrækkelige til at understøtte udvidelse af brug til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

**Lactose:** Patienter med arvelig galactoseintolerans, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Diuretika og andre antihypertensive lægemidler:** Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er Aprovel uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister

samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandlingen med Aprovel påbegyndes (se pkt. 4.4).

Aliskiren-holdige lægemidler eller ACE-hæmmere: Data fra kliniske studier viser, at dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende stof (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Erfaringer med brug af andre lægemidler, der indvirker på renin-angiotensinsystemet, viser, at samtidig brug af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, som kan øge serum-kaliumniveauet (fx heparin), kan medføre øget serum-kalium. Derfor frarådes samtidig brug af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

Lithium: Der er rapporteret reversibel øgning af serum-lithiumkoncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent observeret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Såfremt samtidig administration skønnes nødvendig, anbefales det at kontrollere serum-lithiumværdier omhyggeligt.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler: Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (fx selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID) kan den antihypertensive virkning svækkes.

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, eftersamtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

Yderligere information om irbesartan interaktioner: Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

AIIRAer bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRAer er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter anvendelse af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med Angiotensin II-Receptor-Antagonister (AIIRAer), men lignende risici kan findes for denne lægemiddelgruppe. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør ændre til anden antihypertensiv behandling hvor sikkerhedsprofilen for anvendelse under graviditet er veletableret, medmindre fortsat behandling med AIIRA skønnes nødvendig. Ved konstateret graviditet, bør behandling med AIIRAer seponeres øjeblikkeligt, og hvis det skønnes hensigtsmæssigt bør anden behandling iværksættes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med AIIRA under andet og tredje trimester kan inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kraniets ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er givet AIIRAer under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Aprovel under amning, frarådes brugen af Aprovel, og andre behandlingsregimer med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes. Dette gælder især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt, om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotteforsøg viser, at irbesartan eller dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

### Fertilitet

Irbesartan påvirkede ikke fertiliteten hos behandlede rotter eller deres afkom i doser op til det niveau, der fremkaldte de første tegn på toksicitet hos forældrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er det usandsynligt, at irbesartan vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der kan opstå svimmelhed og træthed under behandling.

## **4.8 Bivirkninger**

I placebokontrollerede forsøg med patienter med hypertension afveg den overordnede forekomst af bivirkninger med irbesartan (56,2%) ikke fra placebogruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige bivirkninger var mindre hyppig blandt irbesartanbehandlede patienter (3,3%) end blandt placebobehandlede (4,5%). Forekomst af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller varighed af behandling.

Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion indberettes ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension blandt 0,5% af patienterne (dvs ikke almindelig), men i større grad end med placebo.

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i placebokontrollerede forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter har modtaget irbesartan. Termer mærket med stjerne (\*) henviser til bivirkninger, som yderligere er indberettet hos > 2% af diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er også anført. Disse bivirkninger stammer fra spontane rapporter.

### Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Trombocytopeni

### Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx angioødem, udslæt, urticaria, anafylaktisk reaktion/shock

### Metabolisme og ernæring

Ikke kendt: Hyperkaliæmi

### Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*  
Ikke kendt: Vertigo, hovedpine

### Øre og labyrint

Ikke kendt: Tinnitus

### Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi

### Vaskulære sygdomme

Almindelig: Ortostatisk hypotension\*  
Ikke almindelig: Rødme

### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hoste

### Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme/opkastning  
Ikke almindelig: Diarré, dyspepsi/halsbrand  
Ikke kendt: Dysgeusia

### Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Gulsot  
Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

### Hud og subkutane væv

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*  
Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-kreatinkinase), muskelkramper



## Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Nedsat nyrefunktion, inklusive tilfælde af nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4)

## Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Seksuel dysfunktion

## Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Voldsom træthed

Ikke almindelig: Brystsmerter

## Undersøgelser

Meget almindelig: Hyperkaliæmi\* forekommer hyppigere blandt diabetiske patienter behandlet med irbesartan end med placebo. Hos diabetiske, hypertensive patienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunktion sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 29,4% af patienterne i irbesartan 300 mg-gruppen og 22% af patienterne i placebogruppen. Blandt diabetiske, hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri sås hyperkaliæmi ( $\geq 5,5$  mEq/l) hos 46,3% af patienterne i irbesartangruppen og 26,3% af patienterne i placebogruppen.

Almindelig: Betydelige stigninger i plasma-creatin kinase rapporteredes hyppigt (1,7%) blandt irbesartanbehandlede patienter. Ingen af disse stigninger var forbundet med identificerbare kliniske muskelskeletale hændelser. Der er set fald i hæmoglobin, som ikke var klinisk signifikant, hos 1,7% (dvs almindelig) af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk nyresygdom behandlet med irbesartan.

## Pædatrisk population

I et randomiseret forsøg med 318 hypertensive børn og unge i aldersgruppen 6 til 16 år sås følgende bivirkninger i den 3-ugers dobbeltblinde fase: hovedpine (7,9%), hypotension (2,2%), svimmelhed (1,9%), hoste (0,9%). I den 26-ugers åbne periode i forsøget var de hyppigst observerede laboratoriemæssige abnormaliteter stigninger i creatinin (6,5%) og øgede kreatin kinase (CK)-værdier hos 2% af børnene.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

## **4.9 Overdosering**

Erfaringerne med behandling af voksne, med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet. De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Aprovel. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Medicinsk kul kan være nyttig til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: angiotensin II-antagonister, almindelige.  
ATC-kode: C09C A04.

#### Virkningsmekanisme

Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin-II receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Stoffet antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT<sub>1</sub> receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT<sub>1</sub>) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

#### Klinisk effekt:

##### *Hypertension*

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af hjerteaktionen. Sænkning af blodtrykket er dosisafhængig ved éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg, 1 gang i døgnet, giver en sænkning af det liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (dvs. 24 timer efter dosering) som i gennemsnit er 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) større end ved placebo-behandling.

Spidsreduktion af blodtrykket opnås 3-6 timer efter administration, og den blodtryksænkende effekt holder sig i mindst 24 timer. Efter 24 timer var blodtryksreduktionen 60-70% af den tilsvarende diastoliske og systoliske spidsrespons ved de anbefalede doser. 150 mg, 1 gang dagligt, gav minimums- og gennemsnitlig 24 timers respons svarende til samme døgndosis givet 2 gange dagligt.

Aprovels blodtryksænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling. Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound- hypertension.

Den blodtryksænkende effekt af irbesartan og diuretika af thiazidtypen er additiv. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, kan irbesartan suppleres med en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg), 1 gang dagligt. Dette resulterer i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk) i gennemsnit.

Virkingen af Aprovel afhænger ikke af alder eller køn. Ligesom for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, gælder det, at sorte hypertensionpatienter responderer betydeligt dårligere på irbesartanmonoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (fx 12,5 mg daglig) nærmer det antihypertensive respons hos sorte sig det, der forekommer hos hvide.

Der er ingen klinisk vigtig effekt på serum-urinsyre eller urinsyreudskillelse.

##### *Pædiatrisk population*

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge med hypertension eller med risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis),

13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger: 3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

#### *Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom*

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede Aprovel, amlodipin og placebo. Hos 1.715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serum-kreatininværdier i intervallet 1,0-3,0 mg/dl, evalueredes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved Aprovel med henblik på progression af nyresygdom og totalmortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg Aprovel, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo i henhold til tolerance. I samtlige af behandlingsgrupperne fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksværdi på  $\leq 135/85$  mmHg eller en 10 mmHg reduktion i systolisk tryk, hvis baseline var  $> 160$  mmHg. Tres procent (60%) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, medens tallet var henholdsvis 76% og 78% for irbesartan og amlodipin. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endepunkt med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller totalmortalitet. Ca. 33% af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendepunkt sammenlignet med henholdsvis 39% og 41% i placebo- og amlodipin-gruppen (20% relativ risikoreduktion versus placebo ( $p= 0,024$ ) og 23% relativ risiko reduktion sammenlignet med amlodipin ( $p= 0,006$ ). Da de individuelle komponenter af det primære endepunkt blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der sås en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Subgrupper opdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskilleleshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I subgrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32% og 26% af den samlede forsøgspopulation, sås der ingen evidens for nyrefordel, selvom sikkerhedsintervallerne ikke udelukker det. Der sås forøget hyppighed af ikke-fatal MI hos kvinder og en reduceret hyppighed af ikke-fatal MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regime. Alligevel var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, hvad angår det sekundære endepunkt af fatal og ikke-fatal kardiovaskulær hændelse. Der sås øget hyppighed af ikke fatal MI og slagtilfælde hos kvinder i det irbesartan-baserede regime versus det amlodipin-baserede regime, mens frekvensen af hospitalindlæggelse på grund af hjertefejl blev reduceret i den samlede population. Der er dog ikke identificeret nogen entydig forklaring for disse fund hos kvinder.

IRMA 2-studiet (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetes Mellitus) viste, at irbesartan 300 mg forsinket progression til klinisk proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbeltblindt morbiditetsstudie med 590 patienter med type 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos mænd og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af Aprovel med henblik på progression til klinisk proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER)  $> 300$  mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30% i forhold til baseline). Den foruddefinerede blodtryksværdi var  $\leq 135/85$  mmHg. Yderligere antihypertensive præparater (eksklusiv ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor antagonist og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper. Der var dog færre patienter i irbesartan-gruppen der fik 300 mg (5,2%) som nåede endepunktet, klinisk proteinuri, sammenlignet med placebo-gruppen (14,9%) og irbesartan-gruppen der fik 150 mg (9,7%), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70% versus placebo ( $p= 0,0004$ ) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den

glomulærefiltrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forhaling af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og den varede ved gennem hele 2-års perioden. Regression til normo albuminuri (< 30 mg/dag) forekom hyppigere i gruppen, der fik Aprovel 300 mg (34%) end i placebogruppen (21%).

#### *Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker. ONTARGET var et studie i patienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus in anamnesen med tegn på en organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie i patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viser ikke signifikant gavnlige effekt på nyre og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret sammenlignet med monoterapi. Disse resultater er også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere grundet de identiske farmakodynamiske egenskaber.

ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie designet til at undersøge fordele ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet før tid på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og stroke var begge numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) var hyppigere rapporteret i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration absorberes irbesartan godt: studier af absolut biotilgængelighed gav værdier på ca. 60-80%. Samtidig fødeindtagelse har ingen nævneværdig indflydelse på irbesartans biotilgængelighed.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Fordelingsvolumenet er 53-93 liter.

### Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af <sup>14</sup>C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro*-undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

### Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisinterval på 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (2 gange den maksimale anbefalede dosis). Årsagen til dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total body- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state

plasmakoncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af behandling 1 gang dagligt. Der er set en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20%) i plasma efter gentagne doseringer, en gang dagligt. Der er i en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter observeret noget højere plasmakoncentrationer af irbesartan. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og  $C_{max}$ -værdier var også noget højere hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

#### Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af  $^{14}C$  irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen. Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

#### Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkeltdosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg dagligt i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at  $C_{max}$ , AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås en begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang dagligt til børn.

#### Nedsat nyrefunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i hæmodialyse. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

#### Nedsat leverfunktion

Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrhose.

Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos marekatte) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos marekatte ved  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktionsevne blev ikke påvirket i studier med han- og hunrotter, selv ved orale doser af irbesartan, der fremkaldte nogen toksicitet hos forældrene (fra 50-650 mg/kg/dag), herunder mortalitet ved den højeste dosis. Der blev ikke observeret signifikante forandringer i antallet af corpora lutea, implantater eller levende fostre. Irbesartan påvirkede ikke overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkommet. Dyrestudier indikerer, at radioaktivt mærket irbesartan kan påvises i rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

I dyrestudier med irbesartan sås forbigående toksisk effekt (øget nyrebækken kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. Denne toksiske effekt forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås der abort eller tidlig resorption ved doser som forårsagede signifikant maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos hverken rotter eller kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioxid

Magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 3000

Carnaubavoks.

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 14 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 28 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 30 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 56 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 84 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 90 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 98 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumblister.

Æsker med 56 x 1 filmovertrukne tabletter i perforerede PVC/PVDC/aluminiumblister med éngangsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 27. august 1997  
Dato for seneste fornyelse: 27. august 2007

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 75 mg tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder: irbesartan 75 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aprovel 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 75 mg tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Clir SNC

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Ma  
Ti  
On  
To  
Fr  
Lø  
Sø

56 x 1 tabletter:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 150 mg tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder: irbesartan 150 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aprovel 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 150 mg tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Clir SNC

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Ma

Ti

On

To

Fr

Lø

Sø

56 x 1 tabletter:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 300 mg tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder: irbesartan 300 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aprovel 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 300 mg tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Clir SNC

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

14 - 28 - 56 - 98 tabletter:

Ma

Ti

On

To

Fr

Lø

Sø

56 x 1 tabletter:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 75 mg filmovertrukne tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder: irbesartan 75 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aprovel 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 75 mg tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Clir SNC

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma  
Ti  
On  
To  
Fr  
Lø  
Sø

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 150 mg filmoverttrukne tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder: irbesartan 150 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aprovel 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 150 mg tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Clir SNC

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma

Ti

On

To

Fr

Lø

Sø

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 300 mg filmoverttrukne tabletter  
irbesartan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder: irbesartan 300 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholdsstoffer: indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aprovel 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprovel 300 mg tabletter  
irbesartan

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Clir SNC

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletter:

Ma

Ti

On

To

Fr

Lø

Sø

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Aprovel 75 mg tabletter**  
irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Aprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel
3. Sådan skal du tage Aprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

Aprovel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Aprovel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder. Aprovel mindsker faldende nyrefunktion hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2 diabetes (sukkersyge).

Aprovel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrene hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel**

**Tag ikke Aprovel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aprovel (angivet i punkt 6).
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Aprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Aprovel, hvis noget af det følgende gælder for dig:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerteproblemer**
- hvis du får Aprovel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, remipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.

- aliskiren.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke Aprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Aprovel bør ikke bruges tidligt i graviditeten og du må ikke tage Aprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Aprovel**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke Aprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium.

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Aprovel sammen med mad og drikke**

Aprovel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Aprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Aprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid, og anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Aprovel.

Aprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Aprovel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Aprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.



### **Aprovel indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **3. Sådan skal du tage Aprovel**

Tag altid Aprovel nøjagtigt efter lægen anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Aprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Aprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Aprovel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**

Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt (to tabletter dagligt). Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt (fire tabletter dagligt) afhængig af blodtryksmålingerne.

- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**

Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt (fire tabletter dagligt) den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Børn og unge må ikke få Aprovel**

Aprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

#### **Hvis du har taget for mange Aprovel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Aprovel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Aprovel og straks søge lægehjælp**.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik Aprovel:

- Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter): hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.
- Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter): svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter): hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystsmertter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af Aprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, nedsat antal blodplader, unormal leverfunktion, forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion, betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis), samt alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulshot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Aprovel indeholder:**

- Aktivt stof: irbesartan. Hver Aprovel-tablet 75 mg indeholder 75 mg irbesartan.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, kolloid silica, prægelatineret majsstivelse, poloaxamer 188.  
Se punkt 2 ”Aprovel indeholder lactose”

### **Udseende og pakningstørrelser**

Aprovel 75 mg tabletter er hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2771 på den anden side.

Aprovel 75 mg tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Der fås også enkelt dosis blisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen:**

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

**Fremstiller:**

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

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Aprovel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi 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: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**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

**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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere information om Aprovel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren  
**Aprovel 150 mg tabletter**  
irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Aprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel
3. Sådan skal du tage Aprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

Aprovel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Aprovel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder. Aprovel mindsker faldende nyrefunktion hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2 diabetes (sukkersyge).

Aprovel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrene hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel**

**Tag ikke Aprovel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aprovel(angivet i punkt 6).
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Aprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Aprovel, hvis noget af det følgende gælder for dig:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerteproblemer**
- hvis du får Aprovel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, remipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.

- aliskiren.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke Aprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Aprovel bør ikke bruges tidligt i graviditeten og du må ikke tage Aprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Aprovel**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke Aprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium.

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Aprovel sammen med mad og drikke**

Aprovel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Aprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Aprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid, og anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Aprovel.

Aprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Aprovel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Aprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

### **Aprovel indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **3. Sådan skal du tage Aprovel**

Tag altid Aprovel nøjagtigt efter lægen anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Aprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Aprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Aprovel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**

Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt. Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt (to tabletter dagligt) afhængig af blodtryksmålingerne.

- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**

Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt (to tabletter dagligt) den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Børn og unge må ikke få Aprovel**

Aprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

#### **Hvis du har taget for mange Aprovel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Aprovel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Aprovel og straks søge lægehjælp**.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik Aprovel:

- Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter): hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.
- Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter): svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter): hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystmerter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af Aprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, nedsat antal blodplader, unormal leverfunktion, forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion, betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis) samt alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulshot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **Aprovel indeholder:**

- Aktivt stof: irbesartan. Hver Aprovel-tablet 150 mg indeholder 150 mg irbesartan.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, kolloid silica, prægelatineret majsstivelse, poloaxamer 188.  
Se punkt 2 ”Aprovel indeholder lactose”

### **Udseende og pakningstørrelser**

Aprovel 150 mg tabletter er hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2772 på den anden side.

Aprovel 150 mg tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Der fås også enkelt dosis blisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.



Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen:**

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

**Fremstiller:**

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

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

**CHINOIN PRIVATE CO. LTD.**

Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ungarn

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Aprovel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi 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: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere information om Aprovel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren  
**Aprovel 300 mg tabletter**  
irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Aprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel
3. Sådan skal du tage Aprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

Aprovel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Aprovel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder. Aprovel mindsker faldende nyrefunktion hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2 diabetes (sukkersyge).

Aprovel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrene hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel**

**Tag ikke Aprovel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aprovel (angivet i punkt 6)
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Aprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Aprovel, hvis noget af det følgende gælder for dig:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerteproblemer**
- hvis du får Aprovel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, remipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.

- aliskiren.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke Aprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Aprovel bør ikke bruges tidligt i graviditeten og du må ikke tage Aprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Aprovel**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke Aprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium.

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Aprovel sammen med mad og drikke**

Aprovel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Aprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Aprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid, og anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Aprovel.

Aprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Aprovel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Aprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

### **Aprovel indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **3. Sådan skal du tage Aprovel**

Tag altid Aprovel nøjagtigt efter lægen anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Aprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Aprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Aprovel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**

Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt. Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt afhængig af blodtryksmålingerne.

- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**

Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Børn og unge må ikke få Aprovel**

Aprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

#### **Hvis du har taget for mange Aprovel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Aprovel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Aprovel og straks søge lægehjælp**.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik Aprovel:

- Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter): hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.
- Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter): svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter): hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystsmertter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af Aprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, nedsat antal blodplader, unormal leverfunktion, forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion, betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis) samt alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulshot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Aprovel indeholder:**

- Aktivt stof: irbesartan. Hver Aprovel-tablet 300 mg indeholder 300 mg irbesartan.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, kolloid silica, prægelatineret majsstivelse, poloaxamer 188.  
Se punkt 2 ”Aprovel indeholder lactose”

### **Udseende og pakningstørrelser**

Aprovel 300 mg tabletter er hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2773 på den anden side.

Aprovel 300 mg tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Der fås også enkelt dosis blisterpakninger med 56 x 1 tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen:**

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

**Fremstiller:**

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

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

**CHINOIN PRIVATE CO. LTD.**

Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ungarn

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Aprovel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi 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: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere information om Aprovel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>



**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Aprovel 75 mg filmovertrukne tabletter**  
irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Aprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel
3. Sådan skal du tage Aprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

Aprovel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin II- receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Aprovel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Aprovel mindsker faldende nyrefunktion hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2 diabetes (sukkersyge).

Aprovel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrene hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel**

**Tag ikke Aprovel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aprovel (angivet i punkt 6).
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Aprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Aprovel, hvis noget af det følgende gælder for dig:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerteproblemer**
- hvis du får Aprovel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat.
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:

- en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, remipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.
- aliskiren.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke Aprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Aprovel bør ikke bruges tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Aprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Aprovel**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke Aprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Aprovel sammen med mad og drikke**

Aprovel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Aprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Aprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid, og anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Aprovel.

Aprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Aprovel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Aprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

### **Aprovel indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **3. Sådan skal du tage Aprovel**

Tag altid Aprovel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Aprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Aprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Aprovel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**

Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt (to tabletter dagligt). Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt (fire tabletter dagligt) afhængig af blodtryksmålingerne.

- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**

Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt (fire tabletter dagligt) den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Børn og unge må ikke få Aprovel**

Aprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

#### **Hvis du har taget for mange Aprovel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Aprovel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Aprovel og straks søge lægehjælp.**

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik Aprovel:

- Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter): hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.
- Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter): svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter): hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystmerter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af Aprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, nedsat antal blodplader, unormal leverfunktion, forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion, betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis) samt alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulshot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Aprovel indeholder:**

- Aktivt stof: irbesartan. Hver filmovertrukken Aprovel-tablet 75 mg indeholder 75 mg irbesartan
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromellose, silicindioxid, magnesiumstearat, titandioxid (E171), macrogol 3000, carnaubavoks. Se punkt 2 "Aprovel indeholder lactose"

### **Udseende og pakningstørrelser**

Aprovel 75 mg filmovertrukne tabletter er hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2871 på den anden side.

Aprovel 75 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 filmovertrukken tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen:**

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

**Fremstiller:**

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

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Aprovel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi 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: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere information om Aprovel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Aprovel 150 mg filmovertrukne tabletter**  
irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Aprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel
3. Sådan skal du tage Aprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

Aprovel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin II- receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Aprovel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Aprovel mindsker faldende nyrefunktion hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2 diabetes (sukkersyge).

Aprovel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrene hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel**

**Tag ikke Aprovel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aprovel (angivet i punkt 6).
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Aprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Aprovel, hvis noget af det følgende gælder for dig:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du får Aprovel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat.
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:

- en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, remipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.
- aliskiren.

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke Aprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Aprovel bør ikke bruges tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Aprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Aprovel**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke Aprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Aprovel sammen med mad og drikke**

Aprovel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Aprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Aprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid, og anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Aprovel.

Aprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Aprovel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Aprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.



### **Aprovel indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **3. Sådan skal du tage Aprovel**

Tag altid Aprovel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Aprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Aprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Aprovel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**

Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt. Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt (to tabletter dagligt) afhængig af blodtryksmålingerne.

- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**

Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt (to tabletter dagligt) den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Børn og unge må ikke få Aprovel**

Aprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

#### **Hvis du har taget for mange Aprovel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Aprovel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Aprovel og straks søge lægehjælp**.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik Aprovel:

- Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter): hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.
- Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter): svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter): hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystsmertter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af Aprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, nedsat antal blodplader, unormal leverfunktion, forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion, betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis) samt alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Aprovel indeholder:**

- Aktivt stof: irbesartan. Hver filmovertrukken Aprovel-tablet 150 mg indeholder 150 mg irbesartan
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromellose, silicindioxid, magnesiumstearat, titandioxid (E171), macrogol 3000, carnaubavoks. Se punkt 2 ”Aprovel indeholder lactose”

### **Udseende og pakningstørrelser**

Aprovel 150 mg filmovertrukne tabletter er hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2872 på den anden side.

Aprovel 150 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 filmovertrukken tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen:**

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

**Fremstiller:**

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

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

**CHINOIN PRIVATE CO. LTD.**

Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ungarn

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Aprovel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi 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: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**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

**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

**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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere information om Aprovel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**Aprovel 300 mg filmovertrukne tabletter**  
irbesartan

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Aprovel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel
3. Sådan skal du tage Aprovel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

Aprovel tilhører en medicingruppe, der kaldes angiotensin II- receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der produceres i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodårerne og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Aprovel forebygger at angiotensin-II binder sig til disse receptorer. Derved afslappes blodårerne, og blodtrykket falder.

Aprovel mindsker faldende nyrefunktion hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2 diabetes (sukkersyge).

Aprovel anvendes til voksne patienter

- til at behandle forhøjet blodtryk (*hypertension*)
- til at beskytte nyrene hos patienter med for højt blodtryk, type 2-diabetes og blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aprovel**

**Tag ikke Aprovel:**

- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for irbesartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aprovel (angivet i punkt 6).
- hvis du er **længere end 3 måneder henne i din graviditet**. (Det er også bedre at lade være med at tage Aprovel i begyndelsen af graviditeten – se afsnittet om graviditet)
- **hvis du har diabetes eller nedsat nyrefunktion**, og du bliver behandlet med et lægemiddel, der sænker blodtrykket, som indeholder aliskiren

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Aprovel, hvis noget af det følgende gælder for dig:

- hvis du får **hyppig opkastning eller diarré**
- hvis du lider af **nyreproblemer**
- hvis du lider af **hjerterproblemer**
- hvis du får Aprovel for **diabetisk nyresygdom**. I dette tilfælde kan lægen tage regelmæssige blodprøver med særlig henblik på at måle kaliumniveauet i blodet, hvis nyrefunktionen er nedsat.
- hvis du skal **opereres** eller **bedøves**
- hvis du tager en af følgende lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk:

- en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, remipril) især hvis du har nyreproblemer, der skyldes diabetes.
- aliskiren

Din læge vil måske regelmæssigt kontrollere din nyrefunktion, dit blodtryk og mængden af elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod.

Se også information under ”Tag ikke Aprovel”.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Aprovel bør ikke bruges tidligt i graviditeten, og du må ikke tage Aprovel, hvis du er længere end 3 måneder henne i din graviditet, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis det bruges i den periode (se afsnittet om graviditet).

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fuldstændig klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med Aprovel**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler:

Hvis du tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under ”Tag ikke Aprovel” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Det kan være nødvendigt at tage blodprøver, hvis du tager:**

- kaliumtilskud
- salterstatninger, der indeholder kalium
- kaliumsparende medicin (som visse vanddrivende lægemidler)
- medicin, der indeholder lithium

Hvis du tager en bestemt slags smertestillende medicin, der kaldes non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler, kan virkningen af irbesartan nedsættes.

### **Brug af Aprovel sammen med mad og drikke**

Aprovel kan tages med og uden mad.

### **Graviditet og amning**

#### **Graviditet**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Aprovel.

Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage Aprovel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid, og anbefale, at du tager anden medicin i stedet for Aprovel.

Aprovel frarådes tidligt i graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan skade dit barn alvorligt, hvis du tager det efter tredje måned af graviditeten.

#### **Amning**

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller skal til at amme. Aprovel anbefales ikke til ammende mødre, og lægen vil sædvanligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Aprovel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Men man kan opleve svimmelhed eller træthed, når man behandles for forhøjet blodtryk. Hvis du bliver svimmel eller træt, skal du kontakte lægen, inden du kører bil eller betjener maskiner.

### **Aprovel indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **3. Sådan skal du tage Aprovel**

Tag altid Aprovel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

#### **Sådan tages tabletterne**

Aprovel skal tages **gennem munden**. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (for eksempel 1 glas vand). Du kan tage Aprovel med eller uden mad. Prøv at tage medicinen på ca. samme tidspunkt hver dag. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Aprovel, indtil lægen siger du kan stoppe.

- **Patienter med højt blodtryk**

Den sædvanlige dosis er 150 mg 1 gang dagligt. Dosis kan senere øges til 300 mg 1 gang dagligt afhængig af blodtryksmålingerne.

- **Patienter med højt blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom**

Hos patienter med højt blodtryk og type 2 diabetes er 300 mg 1 gang dagligt den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af ledsagende nyresygdom.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, specielt til patienter, som bliver behandlet med **hæmodialyse** eller til ældre patienter **over 75 år**.

Den maksimale blodtryksnedsættende virkning skal være nået 4-6 uger efter behandlingsstart.

#### **Børn og unge må ikke få Aprovel**

Aprovel må ikke gives til børn under 18 år. Hvis et barn sluger en eller flere tabletter, skal du straks kontakte lægen.

#### **Hvis du har taget for mange Aprovel**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Aprovel**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du blot tage den næste til sædvanlig tid. Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan kræve medicinsk behandling.

Som ved anden medicin af samme type, er der hos patienter, der har modtaget behandling med irbesartan, rapporteret sjældne tilfælde af allergiske hudreaktioner (udslæt, nældefeber) samt opsvulmet ansigt, læber og/eller tunge. Hvis du får et eller flere af disse symptomer eller får åndenød, **skal du holde op med at tage Aprovel og straks søge lægehjælp.**

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er angivet på følgende måde:

Meget almindelig: påvirker flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: påvirker op til 1 ud af 10 patienter

Ikke almindelig: påvirker op til 1 ud af 100 patienter

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik Aprovel:

- Meget almindelig (påvirker flere end 1 ud af 10 patienter): hvis du har højt blodtryk og type 2 diabetes med nyresygdom, kan blodprøver vise, at du har for meget kalium i blodet.
- Almindelig (påvirker op til 1 ud af 10 patienter): svimmelhed, kvalme/opkastning, træthed og blodprøver, der viser en forhøjet mængde af et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen (kreatinin-kinase-enzym). Der er hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes med nyresygdom også indberettet svimmelhed, når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, lavt blodtryk når man rejser sig op fra liggende eller siddende stilling, led- og muskelsmerter og en nedsat mængde protein i de røde blodlegemer (hæmoglobin).
- Ikke almindelig (påvirker op til 1 ud af 100 patienter): hurtig hjerterytme, rødme, hoste, diarré, fordøjelsesbesvær/halsbrand, seksuelle problemer, brystmerter.

Der er indberettet bivirkninger efter markedsføring af Aprovel. Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt, er: følelse af, at omgivelserne kører rundt, hovedpine, smagsforstyrrelser, ringen for ørerne, muskelkramper, led- og muskelsmerter, nedsat antal blodplader, unormal leverfunktion, forhøjet mængde af kalium i blodet, nedsat nyrefunktion, betændelseslignende tilstand i de små blodkar, der primært påvirker huden (en tilstand der kaldes leukocytoklastisk vaskulitis) samt alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk shock). Der er i sjældne tilfælde også indberettet gulsot (gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene).

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Aprovel indeholder:**

- Aktivt stof: irbesartan. Hver filmovertrukken Aprovel-tablet 300 mg indeholder 300 mg irbesartan
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, hypromellose, silicindioxid, magnesiumstearat, titandioxid (E171), macrogol 3000, carnaubavoks. Se punkt 2 ”Aprovel indeholder lactose”

### **Udseende og pakningstørrelser**

Aprovel 300 mg filmovertrukne tabletter er hvide til mathvide, bikonvekse og ovale med et hjerte præget på den ene side og nummeret 2873 på den anden side.



Aprovel 300 mg filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger af 14, 28, 30, 56, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter. Der fås også enkeltdosisblisterpakninger med 56 x 1 filmovertrukken tablet til hospitalsbrug.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen:**

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

**Fremstiller:**

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

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

**CHINOIN PRIVATE CO. LTD.**

Lévai u.5.  
2112 Veresegyház - Ungarn

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Aprovel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Sanofi 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: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**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

**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

**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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere information om Aprovel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>