

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Aprovel 75 mg töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 75 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 15,37 mg af laktósa einhýdrati í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2771 greypt á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Aprovel er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Aprovel einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Aprovel í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Aprovel fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi.

Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Aprovel við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### *Aldraðir*

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aprovel hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Aprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Aprovel er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapregslu eða þregslu í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Aprovel má búast við svipuðum áhrifum af angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Aprovel er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Aprovel hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu: Vísendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfalda hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Aprovel, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Aprovel gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Aprovel er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensín-kerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Aprovel ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrengslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepni (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum eru irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára, en fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

#### Hjálparefni:

Aprovel 75 mg tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Aprovel 75 mg tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Aprovel og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Aprovel meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka, og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguøyðandi gígtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguøyðandi gígtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguøyðandi gígtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguøyðandi gígtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það. Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók  $C_{max}$  1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstagið

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Aprovel meðan á brjóstagið stendur er ekki mælt með notkun Aprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

### Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

## **4.8 Aukaverkanir**

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávíka á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmtum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkissjúklinga með háþrýsting og örallbúminmigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (\*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkissjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftar en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma ör sjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

#### Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

#### Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

#### Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

#### Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl\*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

#### Eyru og völungarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

#### Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

#### Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall\*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

#### Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

#### Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

#### Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

## Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir\*  
Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

## Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

## Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Þreyta  
Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

## Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun\* kom oftast fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu örálbúmínigu og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi. Lækkun hemóglóbíns\*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

## Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldir aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period), sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkuð gildi kreatíníns (6,5%) og hækkuð gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna, sem fengu lyfið.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmtunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur



einnig komið fram vegna ofskömmunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmunar Aprovel. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkenameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar, óblandaðir.

ATC flokkur: C09C A04.

#### Verkunarháttur

Irbesartan er öflugur sértækur angiótensín-II (gerð AT<sub>1</sub>) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angiótensíns-II sem tengist AT<sub>1</sub> viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angiótensíns-II. Sértæk blokkun angiótensíns-II (AT<sub>1</sub>) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angiótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

#### Klínísk virkni

##### *Háþrýstingur*

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærri en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting, bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lágsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmun) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Aprovel koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíaziði (12,5 mg) er bætt við gjöf af irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Aprovel. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíaziðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

## Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

### *Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi*

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Aprovel, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu  $\geq 900$  mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Aprovel á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Aprovel, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingsslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam  $\leq 135/85$  mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var  $> 160$  mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan- og amlódípínhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettu endapunkti sem var tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettu endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípínhópnum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,024$ ) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípín ( $p = 0,006$ )]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópnum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípínhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínmigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínmigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínmigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl hjá körlum og  $< 1,1$  mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Aprovel á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi

> 300 mg/sólarhring og aukningu um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var  $\leq 135/85$  mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angiotensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,0004$ ) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gauksúniarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töl sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmin í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf ( $< 30$  mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Aprovel (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

### *Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu*

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angiotensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angiotensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angiotensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angiotensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

### Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

### Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}\text{C}$  irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.p.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að

irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cytókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásog minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmabéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmabéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

### Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}C$  irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

### Börn

Lyfjahlvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahlvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahlvörf hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að  $C_{max}$ , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahlvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulífur breytast lyfjahlvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani ( $\geq 250$  mg/kg/sólarhring í rottum og  $\geq 100$  mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkan á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta ( $\geq 500$  mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Enn fremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfurum (juxtaglomerular cells) (í rottum við  $\geq 90$  mg/kg/sólarhring, í makakíöpum  $\geq 10$  mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við

meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottuföstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kaninum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Örkristallaður sellulósi  
Kroskarmellósnatríum  
Laktósa einhýdrat  
Magnesíumsterat  
Kísiltvíoxíðkvoða  
Pregelatíneruð maíssterkja  
Póloxamer 188

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Öskjur með 14 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 28 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 98 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 x 1 töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Aprovel 150 mg töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 150 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 30,75 mg af laktósa einhýdrati í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2772 greypt á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Aprovel er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Aprovel einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Aprovel í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Aprovel fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi.

Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Aprovel við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### *Aldraðir*

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aprovel hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Aprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugra þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Aprovel er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapregisli eða þregisli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Aprovel má búast við svipuðum áhrifum af angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Aprovel er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Aprovel hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).



Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu: Vísendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfalda hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Aprovel, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Aprovel gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Aprovel er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensín-kerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Aprovel ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrengslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepni (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum eru irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára, en fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

#### Hjálparefni:

Aprovel 150 mg tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþöpol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Aprovel 150 mg tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Aprovel og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Aprovel meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka, og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguøyðandi gígtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguøyðandi gígtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguøyðandi gígtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguøyðandi gígtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók  $C_{max}$  1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstagið

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Aprovel meðan á brjóstagið stendur er ekki mælt með notkun Aprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

### Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturveikun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

## **4.8 Aukaverkanir**

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávíka á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmtum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkisjúklinga með háþrýsting og örhalbúmínmigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (\*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftar en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

#### Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

#### Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðafnæmisviðbrögð, bráðafnæmislost

#### Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

#### Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl\*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

#### Eyru og völungarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

#### Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

#### Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall\*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

#### Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

#### Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

## Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

## Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir\*

Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

## Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

## Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta

Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

## Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun\* kom oftar fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu örhalbúmínigu og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi. Lækkun hemóglóbíns\*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

## Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldir aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period), sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna, sem fengu lyfið.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmtunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmtunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmtunar Aprovel. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar, óblandaðir.

ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur: Irbesartan er öflugur sértækur angiótensín-II (gerð AT<sub>1</sub>) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angiótensíns-II sem tengist AT<sub>1</sub> viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angiótensíns-II. Sértæk blokkun angiótensíns-II (AT<sub>1</sub>) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angiótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

#### Klínísk virkni

##### *Háþrýstingur*

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærri en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting, bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lágsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtun) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Aprovel koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíaziði (12,5 mg) er bætt við gjöf af irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Aprovel. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíaziðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

## Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

### *Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi*

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Aprovel, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu  $\geq 900$  mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Aprovel á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Aprovel, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingsslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam  $\leq 135/85$  mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var  $> 160$  mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan- og amlódípínhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettu endapunkti sem var tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettu endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípínhópum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,024$ ) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípín ( $p = 0,006$ )]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópnum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípínhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínmigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínmigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínmigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl hjá körlum og  $< 1,1$  mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif

(2 ár) Aprovel á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi > 300 mg/sólarhring og aukningu um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var ≤ 135/85 mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,0004$ ) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gaukslíunarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töl sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf (< 30 mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Aprovel (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

### *Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu*

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

### Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

### Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}\text{C}$  irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að



irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cytókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásog minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmabéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmabéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

### Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}C$  irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

### Börn

Lyfjahlvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahlvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahlvörf hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að  $C_{max}$ , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahlvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahlvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani ( $\geq 250$  mg/kg/sólarhring í rottum og  $\geq 100$  mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta ( $\geq 500$  mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Enn fremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfurum (juxtaglomerular cells) (í rottum við  $\geq 90$  mg/kg/sólarhring, í makakíöpum  $\geq 10$  mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við

meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottuföstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kaninum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Örkristallaður sellulósi  
Kroskarmellósnatríum  
Laktósa einhýdrat  
Magnesíumsterat  
Kísiltvíoxíðkvoða  
Pregelatíneruð maíssterkja  
Póloxamer 188

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Öskjur með 14 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 28 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 98 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 x 1 töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Aprovel 300 mg töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 300 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 61,50 mg af laktósa einhýdrati í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2773 greypt á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Aprovel er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Aprovel einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Aprovel í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Aprovel fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi.

Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Aprovel við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta á lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### *Aldraðir*

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aprovel hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Aprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugum þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Aprovel er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapregisli eða þregisli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Aprovel má búast við svipuðum áhrifum af angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Aprovel er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Aprovel hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfalda hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Aprovel, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Aprovel gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Aprovel er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensín-kerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Aprovel ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrengslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepni (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum eru irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára, en fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

#### Hjálparefni:

Aprovel 300 mg tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Aprovel 300 mg tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Aprovel og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Aprovel meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka, og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguøyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguøyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguøyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguøyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók  $C_{max}$  1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstgjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Aprovel meðan á brjóstgjöf stendur er ekki mælt með notkun Aprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstmjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

### Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

## **4.8 Aukaverkanir**

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávíka á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmtum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkissjúklinga með háþrýsting og örhalbúmínmigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (\*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftar en hjá þeim sem fengu lyfleysu.



Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma ör sjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

#### Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

#### Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

#### Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

#### Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl\*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

#### Eyru og völungarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

#### Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

#### Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall\*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

#### Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

#### Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

## Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

## Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir\*

Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

## Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

## Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta

Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

## Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun\* kom oftar fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu örálbumínigu og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi. Lækkun hemóglóbíns\*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

## Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldir aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period), sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna, sem fengu lyfið.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmtunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmtunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmtunar Aprovel. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar, óblandaðir.  
ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur: Irbesartan er öflugur sértækur angiótensín-II (gerð AT<sub>1</sub>) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angiótensíns-II sem tengist AT<sub>1</sub> viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angiótensíns-II. Sértæk blokkun angiótensíns-II (AT<sub>1</sub>) viðtaka leiðir til aukinnar plasmapéttni reníns og angiótensíns-II og lækkunar á plasmapéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

#### Klínísk virkni

##### *Háþrýstingur*

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærri en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting, bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lágsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtun) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Aprovel koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíaziði (12,5 mg) er bætt við gjöf af irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Aprovel. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíaziðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníská þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

## Börn

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

## Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Aprovel, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu  $\geq 900$  mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Aprovel á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Aprovel, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam  $\leq 135/85$  mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var  $> 160$  mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan- og amlódípínhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettu endapunkti sem var tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettu endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípínhópnum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,024$ ) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípín ( $p = 0,006$ )]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópnum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípínhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínmigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínmigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínmigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín

í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl hjá körlum og  $< 1,1$  mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Aprovel á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi  $> 300$  mg/sólarhring og aukningu um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var  $\leq 135/85$  mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,0004$ ) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gaukslíunarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töl sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjá mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf ( $< 30$  mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Aprovel (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

### Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

### Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

## Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}\text{C}$  irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cytókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

## Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásög minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmabéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmabéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og  $C_{\max}$  fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

## Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}\text{C}$  irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

## Börn

Lyfjahvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahvörf hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að  $C_{\max}$ , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

## Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

## Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani ( $\geq 250$  mg/kg/sólarhring í rottum og  $\geq 100$  mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta ( $\geq 500$  mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörmun í nýrum (svo sem nýrna- og

skjódubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Enn fremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við  $\geq 90$  mg/kg/sólarhring, í makakíöpum  $\geq 10$  mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarránnóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarránnóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kaninum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Örkristallaður sellulósi  
Kroskarmellósnatríum  
Laktósa einhýdrat  
Magnesíumsterat  
Kísiltvíoxíðkvoða  
Pregelatíneruð maíssterkja  
Póloxamer 188

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Öskjur með 14 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 28 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 98 töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 x 1 töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. HEITI LYFS

Aprovel 75 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 25,50 mg af laktósa einhýdrati í hverri filmuhúðaðri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2871 greypt á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Aprovel er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Aprovel einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Aprovel í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Aprovel fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi.

Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Aprovel við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### *Aldraðir*

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aprovel hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).

Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Aprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugum þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Aprovel er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapreglsli eða þreglsli í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Aprovel má búast við svipuðum áhrifum með angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Aprovel er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Aprovel hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfalda hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Aprovel, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Aprovel gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaáðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Aprovel er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensín-kerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Aprovel ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþrengslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepni (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum er irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára en fyrirbyggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

#### Hjálparefni:

Aprovel 75 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Aprovel 75 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Aprovel og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Aprovel meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka og eiturvekana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguøyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguøyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguøyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguøyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók  $C_{max}$  1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillaga aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstagið

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Aprovel meðan á brjóstagið stendur er ekki mælt með notkun Aprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

### Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

## **4.8 Aukaverkanir**

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávíka á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmtum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkissjúklinga með háþrýsting og örhalbúmínmigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (\*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkissjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftar en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma ör sjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

#### Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

#### Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

#### Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

#### Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl\*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

#### Eyru og völungarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

#### Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

#### Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall\*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

#### Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

#### Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

## Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

## Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir\*  
Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

## Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

## Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta  
Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

## Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun\* kom oftar fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu örálbúmínigu og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi.  
Lækkun hemóglóbíns\*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

## Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldir aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period) sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna sem fengu lyfið.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmtunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmtunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð ofskömmtunar Aprovel. Fylgjast skal náðið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar, óblandaðir.

ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur: Irbesartan er öflugur sértækur angiótensín-II (gerð AT<sub>1</sub>) blokki, virkur í inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angiótensíns-II sem tengist AT<sub>1</sub> viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angiótensíns-II. Sértæk blokkun angiótensíns-II (AT<sub>1</sub>) viðtaka leiðir til aukinnar plasmapéttni reníns og angiótensíns-II og lækkunar á plasmapéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

#### Klínísk virkni

##### *Háþrýstingur*

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærri en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lægsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtun) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Aprovel koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður, frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíaziði (12,5 mg) er bætt við gjöf irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Aprovel. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíaziðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.



Engin áhrif, sem hafa klíníská þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

### *Börn*

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

### *Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi*

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Aprovel, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu  $\geq 900$  mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Aprovel á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Aprovel, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingsslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam  $\leq 135/85$  mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var  $> 160$  mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan og amlódípínhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettu endapunkti sem var tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettu endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípínhópnum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,024$ ) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípín ( $p = 0,006$ )]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins, sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópnum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípínhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínmigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínmigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínmigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín

í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl hjá körlum og  $< 1,1$  mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Aprovel á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi  $> 300$  mg/sólarhring og aukning um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var  $\leq 135/85$  mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,0004$ ) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gaukslíunarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töl sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf ( $< 30$  mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Aprovel (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

### *Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu*

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka. Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftar var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

### Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

### Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}\text{C}$  irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúrónídsamtengingu og oxun.

Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cytókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

#### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásog minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmabéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmabéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

#### Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}C$  irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

#### Börn

Lyfjahvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahvörf hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að  $C_{max}$ , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

#### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

#### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulífur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani ( $\geq 250$  mg/kg/sólarhring í rottum og  $\geq 100$  mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta ( $\geq 500$  mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Enn fremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við  $\geq 90$  mg/kg/sólarhring, í makakíöpum

≥ 10 mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjöldum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kaninum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni:  
Laktósa einhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Kroskarmellósnatríum  
Hýprómellósa  
Kísiltvíoxíð  
Magnesíumsterat.

Filmuhúð:  
Laktósa einhýdrat  
Hýprómellósa  
Títantvíoxíð  
Makrógól 3000  
Karnaubavax.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaðssetar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Aprovel 150 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 51,00 mg af laktósa einhýdrati í hverri filmuhúðaðri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2872 greypt á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Aprovel er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Aprovel einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Aprovel í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Aprovel fæst samanlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi.

Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Aprovel við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### *Aldraðir*

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aprovel hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Aprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugra þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Aprovel er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapregslu eða þregslu í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Aprovel má búast við svipuðum áhrifum með angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Aprovel er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Aprovel hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfalda hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Blóðkalíumhækkun: Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Aprovel, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun: Aprovel gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Lítíum: Samtímis meðferð lítíums og Aprovel er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- og míturlokupregslí, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregslí eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensín-kerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Aprovel ekki ráðlögð.

Almennt: Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarþregslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun. Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepri (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum er irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Börn: Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára en fyrirbyggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

#### Hjálparefni:

Aprovel 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.



Aprovel 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Aprovel og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Aprovel meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka og eiturverkana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguøyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguøyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguøyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguøyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók  $C_{max}$  1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

### Meðganga

Ekki er mælt með notkun angíótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilliga aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstagið

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Aprovel meðan á brjóstagið stendur er ekki mælt með notkun Aprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

### Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eitruverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

## 4.8 Aukaverkanir

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávíka á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmtum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkissjúklinga með háþrýsting og öraltbúminmigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjörnumerktar aukaverkanir (\*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftár en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

### Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

### Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðafnæmisviðbrögð, bráðafnæmislost

### Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

### Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl\*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

### Eyru og völungarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

### Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

### Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall\*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

### Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

### Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula  
Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

### Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)

### Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir\*  
Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

### Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

### Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Þreyta  
Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

### Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun\* kom oftar fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu öraltímigum og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi.  
Lækkun hemóglóbíns\*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

### Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldir aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period) sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkun gildi kreatíníns (6,5%) og hækkun gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna sem fengu lyfið.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmtnun**

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmtnunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur einnig komið fram vegna ofskömmtnunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirleggjandi um meðferð ofskömmtnunar Aprovel. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar, óblandaðir.

ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur: Irbesartan er öflugur sértækur angiótensín-II (gerð AT<sub>1</sub>) blokki, virkur í inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angiótensíns-II sem tengist AT<sub>1</sub> viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angiótensíns-II. Sértæk blokkun angiótensíns-II (AT<sub>1</sub>) viðtaka leiðir til aukinnar plasmáþéttni reníns og angiótensíns-II og lækkunar á plasmáþéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

### Klínísk virkni

#### *Háþrýstingur*

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærri en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lægsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmtnun) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmtnum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Aprovel koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu,

verður, frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíazíði (12,5 mg) er bætt við gjöf irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Aprovel. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíazíðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíniska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

### *Börn*

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

### *Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi*

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Aprovel, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu  $\geq 900$  mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Aprovel á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Aprovel, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam  $\leq 135/85$  mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var  $> 160$  mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan og amlódípínhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettum endapunkti sem var tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettum endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípínhópnum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,024$ ) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípín ( $p = 0,006$ )]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins, sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópnum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum

samanborið við amlódípinhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínimigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínimigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínimigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl hjá körlum og  $< 1,1$  mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Aprovel á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi  $> 300$  mg/sólarhring og aukning um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var  $\leq 135/85$  mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,0004$ ) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gaukslíunarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töf sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmín í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf ( $< 30$  mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Aprovel (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

#### *Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu*

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftar var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

## Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

## Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}\text{C}$  irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cytókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

## Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásog minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarkspéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmapéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmapéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og  $C_{\max}$  fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

## Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}\text{C}$  irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

## Börn

Lyfjahvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahvörf hjá fullorðnum (tólf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að  $C_{\max}$ , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

## Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

## Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.



### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani ( $\geq 250$  mg/kg/sólarhring í rottum og  $\geq 100$  mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkun á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta ( $\geq 500$  mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Ennfremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) (í rottum við  $\geq 90$  mg/kg/sólarhring, í makakíöpum  $\geq 10$  mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottufóstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kanínum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kanínum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:  
Laktósa einhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Kroskarmellósnatríum  
Hýprómellósa  
Kísiltvíoxíð  
Magnesíumsterat.

Filmuhúð:  
Laktósa einhýdrat  
Hýprómellósa  
Títantvíoxíð  
Makrógól 3000  
Karnaubavax.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaðssetar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Aprovel 300 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani.

Hjálparefni með þekkta verkun: 102,00 mg af laktósa einhýdrati í hverri filmuhúðaðri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2873 greypt á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Aprovel er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum við háþrýstingi.

Það er líka ætlað sem meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 sem hluti lyfjagjafar við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur sem mælt er með er 150 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án matar. Með því að gefa 150 mg skammt af Aprovel einu sinni á sólarhring næst betri sólarhringsstjórn á blóðþrýstingi en með 75 mg skammti. Þó skal hafa í huga að gefa má sjúklingum sem eru í blóðskilun og þeim sem eru eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt.

Hjá þeim sjúklingum þar sem 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring reynist ekki nægjanlegur má auka skammt Aprovel í 300 mg eða gefa að auki annað blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Sérstaklega má nefna að með því að gefa þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, að auki með Aprovel fæst samarlögð verkun beggja lyfja (sjá kafla 4.5).

Við háþrýsting hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 á að hefja meðferð með 150 mg af irbesartani einu sinni á sólarhring og hækka hana upp í 300 mg einu sinni á sólarhring sem æskilegan viðhaldsskammt við meðferð á nýrnasjúkdómi. Sýnt hefur verið fram á ávinning fyrir nýru af Aprovel við háþrýstingi hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Þetta byggist á rannsóknum þar sem irbesartan var notað með öðrum háþrýstingslyfjum eftir þörfum til þess að ná markblóðþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal í huga að gefa sjúklingum í blóðskilun lægri upphafsskammt (75 mg) (sjá kafla 4.4).

## Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga eða meðallagi skerta á lifrarstarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

## Aldraðir

Þrátt fyrir að íhuga beri að gefa sjúklingum eldri en 75 ára 75 mg upphafsskammt er að jafnaði ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

## Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aprovel hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Aprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert blóðrúmmál: Lágþrýstingur með einkennum, sérstaklega eftir fyrsta skammt, getur komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en Aprovel er gefið.

Nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta alvarlegs lágþrýstings og nýrnabilunar er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapregslu eða þregslu í nýrnaslagæð, þegar einungis annað nýra þeirra er starfhæft og þeir eru á meðferð með lyfjum sem verka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið. Þótt þetta hafi ekki komið fram við notkun Aprovel má búast við svipuðum áhrifum með angiótensín-II blokkum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Mælt er með að mæla kalíum- og kreatínínildi í sermi reglulega, þegar Aprovel er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun Aprovel hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af gerð 2 og nýrnasjúkdóm: Áhrif irbesartans, bæði á sjúklinga með nýrna- og hjarta- og æðasjúkdóma, voru ekki þau sömu hjá öllum undirhópum við greiningu sem gerð var í rannsókninni á sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Einkum virtust þau koma að minna gagni hjá konum og sjúklingum sem ekki voru hvítir (sjá kafla 5.1).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og

með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

**Blóðkalíumhækkun:** Eins og önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið getur blóðkalíumhækkun komið fram við notkun Aprovel, sérstaklega ef skert nýrnastarfsemi, veruleg próteinmiga vegna nýrnasjúkdóms af völdum sykursýki og/eða hjartabilun er til staðar. Ráðlagt er að fylgjast grannt með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.5).

**Blóðsykurslækkun:** Aprovel gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

**Lítíum:** Samtímis meðferð lítíums og Aprovel er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

**Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (obstructive hypertrophic cardiomyopathy):** Eins og með önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

**Aldósterónheilkenni:** Lyf við of háum blóðþrýstingi, sem verka með því að hemja renín-angíótensín-kerfið, verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með aldósterónheilkenni. Því er notkun Aprovel ekki ráðlögð.

**Almennt:** Hjá sjúklingum, þar sem æðan (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með töldum nýrnaslagæðarprengslum), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepni (myocardial infarction) eða heilablóðfalli.

Eins og sést hefur hjá ACE-hemlum er irbesartan og hinir angíótensín-blokkarnir bersýnilega ekki eins virkir við að lækka blóðþrýsting hjá svörtum einstaklingum og þeim sem ekki eru svartir, hugsanlega vegna hærri tíðni af lágu renínástandi hjá svörtu þýði með háþrýsting (sjá kafla 5.1).

**Meðganga:** Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

**Börn:** Irbesartan hefur verið rannsakað hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára en fyrirbyggjandi upplýsingar nægja ekki til að styðja notkun þess hjá börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

#### Hjálparefni:

Aprovel 300 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Aprovel 300 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þvagræsilyf og önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans; þó hefur samtímis gjöf Aprovel og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja eins og beta-blokka, langverkandi kalsíumgangaloka og tíazið þvagræsilyfja reynst örugg. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf Aprovel meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumuppbót og kalíumsparandi þvagræsilyf: Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem auka kalíumgildi í sermi (t.d. heparín) valdið aukningu á kalíum í sermi og er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur orðið vart hækkunar á lítíumgildum í sermi, sem gekk til baka og eiturvekana. Örsjaldan hefur verið greint frá svipuðum áhrifum með irbesartani. Þess vegna er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Bólguøyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguøyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalicýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguøyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguøyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók  $C_{max}$  1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlaga skammta sykursýkisméðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir irbesartans: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillaga aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg

gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstagið

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Aprovel meðan á brjóstagið stendur er ekki mælt með notkun Aprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

### Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Miðað við lyfhrif irbesartans er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð getur orðið vart við sundl eða þreytu.

## **4.8 Aukaverkanir**

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting var heildartíðni aukaverkana sambærileg hjá þeim sem fengu irbesartan (56,2%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (56,5%). Sjaldgæfara var að lyfjameðferð væri hætt vegna klínískra aukaverkana eða frávíka á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu irbesartan (3,3%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (4,5%). Tíðni aukaverkana var óháð skömmtum (á ráðlögðu skammtabili), kyni, aldri, kynstofni eða meðferðarlengd.

Hjá 0,5% sykursýkissjúklinga með háþrýsting og örhalbúmínmigu og eðlilega nýrnastarfsemi var greint frá réttstöðusundli og réttstöðuþrýstingsfalli (þ.e. sjaldgæft) en fleirum en þeim sem fengu lyfleysu.

Í eftirfarandi töflu eru birtar aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 1.965 háþrýstingssjúklingum var gefið irbesartan. Stjórnumerktar aukaverkanir (\*) vísa til aukaverkana, sem komu að auki fram, hjá >2% sykursýkisjúklinga með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu og oftár en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$

til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins. Um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum.

#### Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi, blóðflagnafæð

#### Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost

#### Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Blóðkalíumhækkun, blóðsykurslækkun

#### Taugakerfi

Algengar: Sundl, réttstöðusundl\*

Tíðni ekki þekkt: Svimi, höfuðverkur

#### Eyru og vöfundarhús

Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum

#### Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur

#### Æðar

Algengar: Réttstöðuþrýstingsfall\*

Sjaldgæfar: Andlitsroði

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

#### Meltingarfæri

Algengar: Ógleði/uppköst

Sjaldgæfar: Niðurgangur, meltingartruflanir/brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt: Bragðtruflun

#### Lifur og gall

Sjaldgæfar: Gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi

#### Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)



## Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Stoðkerfisverkir\*  
Tíðni ekki þekkt: Liðverkir, vöðvaverkir (í sumum tilvikum tengt aukningu á plasmabéttni kreatínínasa), vöðvakrampar

## Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættu (sjá kafla 4.4)

## Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Kynlífsrangstarfsemi

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Þreyta  
Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti

## Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Blóðkalíumhækkun\* kom oftar fram hjá sykursýkissjúklingum sem meðhöndlaðir voru með irbesartani en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hjá sykursýkissjúklingum með háþrýsting sem höfðu örálbúmínigu og eðlilega nýrnastarfsemi kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 29,4% sjúklinga sem fengu 300 mg af irbesartani og 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá sykursýkissjúklingum með langvinna nýrnabilun og verulega próteinmigu kom blóðkalíumhækkun ( $\geq 5,5$  mEq/L) fram hjá 46,3% sjúklinga í irbesartanhópnum og 26,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Algengar: Marktæk hækkun á kreatínínasa í plasma var algeng (1,7%) hjá einstaklingum sem fengu irbesartan. Ekkert þessara tilvika var tengt greinanlegum klínískum aukaverkunum frá stoðkerfi.  
Lækkun hemóglóbíns\*, sem ekki skipti máli klínískt, kom fram hjá 1,7% sjúklinga með háþrýsting sem voru með langt gengna sykursýki með nýrnasjúkdómi og voru á irbesartan meðferð.

## Börn

Í þriggja vikna tvíblindum fasa slembivalinnar rannsóknar á 318 börnum og unglingum á aldrinum 6-16 ára, sem höfðu háan blóðþrýsting, komu eftirtaldir aukaverkanir fram: Höfuðverkur (7,9%), lágþrýstingur (2,2%), sundl (1,9%), hósti (0,9%). Á 26-vikna tímabili þegar rannsóknin var opin (open-label period) sáust oftast eftirfarandi óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Hækkuð gildi kreatíníns (6,5%) og hækkuð gildi kreatínínasa (CK) hjá 2% barna sem fengu lyfið.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Engin skaðleg áhrif komu fram hjá fullorðnum sem fengu skammta allt að 900 mg/sólarhring í 8 vikur. Líklegustu einkenni ofskömmtnunar eru talin vera lágþrýstingur og hraðtaktur; hægur hjartsláttur getur

einnig komið fram vegna ofskömmunar. Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirleggjandi um meðferð ofskömmunar Aprovel. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkenameðferð. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar, óblandaðir.

ATC flokkur: C09C A04.

Verkunarháttur: Irbesartan er öflugur sértækur angiótensín-II (gerð AT<sub>1</sub>) blokki, virkur í inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angiótensíns-II sem tengist AT<sub>1</sub> viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angiótensíns-II. Sértæk blokkun angiótensíns-II (AT<sub>1</sub>) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angiótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumgildi í sermi breytist óverulega við ráðlagða skammta irbesartans eins sér. Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angiótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

#### Klínísk virkni

##### *Háþrýstingur*

Irbesartan lækkar blóðþrýsting með lágmarksbreytingum á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkun er skammtaháð séu skammtar gefnir einu sinni á sólarhring og hallast að jafnvægi við skammta hærri en 300 mg. 150-300 mg skammtar gefnir einu sinni á sólarhring lækka blóðþrýsting bæði í útafliggjandi og sitjandi stöðu við lágsta blóðgildi (þ.e. 24 klst. eftir skömmun) að meðaltali um 8-13/5-8 mm Hg (slagbils/þanbils) meira en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Mesta lækkun blóðþrýstings næst venjulega innan 3-6 klst. eftir gjöf og blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast að minnsta kosti í 24 klst. Eftir 24 klst. reyndist lækkun blóðþrýstings um 60-70% af hliðstæðri mestu verkun á þanbil og slagbil við ráðlagða skammta. 150 mg skammtur einu sinni á sólarhring olli svipaðri meðaltals- og lágmarkssvörun á 24 klst. og ef sama heildarmagn var gefið í tveimur skömmum á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Aprovel koma fram innan 1-2 vikna, hámarksáhrif nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst. Blóðþrýstingslækkandi verkun helst við langtímameðferð. Eftir að meðferð hefur verið hætt færast blóðþrýstingur smám saman að upphafsgildi. Afturkastsháþrýstingur hefur ekki sést (rebound hypertension).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans og þvagræsilyfja af tíazið gerð eru samleggjandi. Hjá sjúklingum, þar sem ekki tekst að stjórna blóðþrýstingi á viðeigandi hátt með irbesartani eingöngu, verður, frekari blóðþrýstingslækkun um 7-10/3-6 mm Hg (slagbils/þanbils) ef litlum skammti af hýdróklórtíaziði (12,5 mg) er bætt við gjöf irbesartani einu sinni á sólarhring.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun Aprovel. Eins og hjá öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensínkerfið, svara sjúklingar af svörtum kynstofni meðferð með irbesartani einu sér áberandi verr. Þegar irbesartan er gefið samtímis litlum skammti hýdróklórtíaziðs (t.d. 12,5 mg á sólarhring), nálgast blóðþrýstingslækkandi svörun sjúklinga af svörtum kynstofni þeirra sem eru hvítir.

Engin áhrif, sem hafa klíníska þýðingu, verða á þvagsýru í sermi eða útskilnaði þvagsýru með þvagi.

Blóðþrýstingslækkun var metin hjá 318 börnum og unglíngum á aldrinum 6-16 ára með háþrýsting eða áhættuþætti (sykursýki, fjölskyldusögu um háþrýsting) sem fengu 0,5 mg/kg (lítinn), 1,5 mg/kg (meðalstóran) eða 4,5 mg/kg (stóran) títraðan markskammt af irbesartani í 3 vikur. Eftir 3 vikur hafði fyrsta virknibreytan (primary efficacy variable), slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu (SeSBP (seated systolic blood pressure)), lækkað að meðaltali um 11,7 mmHg (lítill skammtur), 9,3 mmHg (meðalstór skammtur) og 13,2 mmHg (stór skammtur) frá upphafsgildi. Enginn marktækur munur sást á milli þessarra skammta. Leiðrétt meðaltalslækkun þanþrýstings í sitjandi stöðu (SeDBP) var eftirfarandi: 3,8 mmHg (lítill skammtur), 3,2 mmHg (meðalstór skammtur) og 5,6 mmHg (stór skammtur). Á næsta tveggja vikna tímabili var sjúklingum endurraðað með slembivali og fengu annaðhvort virkt lyf eða lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu jókst slagbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 2,4 mmHg og þanþrýstingur um 2,0 mmHg samanborið við +0,1 mmHg og -0,3 mmHg hjá þeim sem fengu irbesartan í öllum skömmtum (sjá kafla 4.2).

#### *Háþrýstingur og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi*

Rannsókn á irbesartani hjá sykursýkissjúklingum með nýrnakvilla (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) sýndi fram á að irbesartan hægir á framrás nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með langvarandi skerta nýrnastarfsemi og mikla próteinmigu. IDNT rannsóknin var tvíblind, lyfleysustýrð rannsókn á sjúkdómsástandi og dánartíðni þar sem borin voru saman Aprovel, amlódípín og lyfleysa. Hjá 1.715 háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2, próteinmigu  $\geq 900$  mg/sólarhring og kreatínín í sermi á bilinu 1,0-3,0 mg/dl voru rannsökuð langtímaáhrif (að meðaltali 2,6 ár) Aprovel á framrás nýrnasjúkdóms og dánartíðni af hvaða ástæðu sem er. Skammtur hjá sjúklingum var aukinn úr 75 mg í 300 mg viðhaldsskammt af Aprovel, úr 2,5 mg í 10 mg af amlódípíni eða lyfleysu að þolmörkum. Dæmigert fyrir sjúklinga í öllum meðferðarhópum var að þeir fengu á bilinu 2 til 4 gerðir háþrýstingsslyfja (t.d. þvagræsilyf, beta-blokka, alfa-blokka) til þess að ná fyrirfram skilgreindu blóðþrýstingsmarkmiði sem nam  $\leq 135/85$  mm Hg eða 10 mm Hg lækkun á slagbilsþrýstingi ef grunnlínan var  $> 160$  mm Hg. Sextíu af hundraði (60%) sjúklinga í lyfleysuhópnum náðu þessum markþrýstingi, en talan var 76% og 78% hjá irbesartan og amlódípínhópnum, hvorum um sig. Irbesartan dró marktækt úr hlutfallslegri hættu á samsettu endapunkti sem var tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) eða dauða af hvaða ástæðu sem er. Um 33% sjúklinga í irbesartanhópnum náðu samsettu endapunkti á lokastigi nýrnasjúkdóms, samanborið við 39% og 41% úr lyfleysu- og amlódípínhópum [20% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,024$ ) og 23% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við amlódípín ( $p = 0,006$ )]. Við greiningu á einstökum þáttum aðalendapunktsins, sáust ekki nein áhrif á dauða af hvaða ástæðu sem er, en fram kom jákvæð tilhneiging til að draga úr nýrnasjúkdómi á lokastigi (ESRD) og marktæk lækkun á tvöföldun á kreatíníni í sermi.

Metin voru meðferðaráhrif á undirhópa út frá kyni, kynstofni, aldri, hversu lengi sykursýki hafði staðið, blóðþrýstingi við grunnlínu, kreatíníni í sermi og útskilnaðarhraða albúmíns. Hjá konum og svörtum undirhópum sem voru 32% og 26% heildarþýðis í rannsókninni, hvor undirhópur um sig, var nýrnaávinningur ekki augljós þótt vikmörk útiloki hann ekki. Hvað varðar aukaendapunkta, svo sem lífshættuleg og minna hættuleg hjarta- og æðatilfelli, var enginn munur á hópnum þremur hjá heildarþýði, þótt vart yrði við aukna tíðni hjartadreps sem ekki var lífshættulegt hjá konum og lækkaða tíðni slíks hjartadreps hjá körlum í irbesartanhópnum miðað við lyfjagjöf með lyfleysu. Vart varð við aukna tíðni hjartadreps og heilaslags sem ekki var lífshættulegt hjá konum í irbesartanhópnum samanborið við amlódípínhópinn, en innlögnum á sjúkrahús vegna hjartabilunar fækkaði hjá heildarþýði. Ekki hefur þó fundist nein haldbær skýring á þessum niðurstöðum hjá konum.

Rannsókn á áhrifum irbesartans á örálbumínmigu hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af gerð 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus, IRMA 2) sýndi að 300 mg af irbesartani hægja á framrás í verulega próteinmigu hjá sjúklingum með örálbumínmigu. IRMA 2 var lyfleysustýrð, tvíblind rannsókn á sjúkdómsástandi hjá 590 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, örálbumínmigu (30-300 mg/sólarhring) og eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl hjá körlum og  $< 1,1$  mg/dl hjá konum). Í rannsókninni voru athuguð langtímaáhrif (2 ár) Aprovel á framrás í klíniska (verulega) próteinmigu (útskilnaðarhraði albúmíns í þvagi

> 300 mg/sólarhring og aukning um a.m.k. 30% frá grunnlínu). Fyrirfram skilgreint blóðþrýstingsmarkmið var  $\leq 135/85$  mm Hg. Viðbótarháþrýstingslyfjum (nema ACE-hemlum, angíótensín-II blokkum og díhýdrópýrídín kalsíumgangalokum) var bætt við eftir þörfum til þess að stuðla að því að blóðþrýstingsmarkmiði yrði náð. Svipaður blóðþrýstingur náðist í öllum meðferðarhópum, en færri einstaklingar í hópnum sem fékk 300 mg af irbesartani (5,2%) en í lyfleysuhóp (14,9%) eða hópnum sem fékk 150 mg af irbesartani (9,7%) enduðu með að fá augljósa próteinmigu, en þetta sýnir 70% minnkun á hlutfallslegri áhættu miðað við lyfleysu ( $p = 0,0004$ ) hvað varðar stærri skammtinn. Ekki varð vart við að þessu fylgdi bati á gauksúniarhraða (GFR) á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Sú töl sem varð á framrás í klíniska próteinmigu var augljós strax eftir þrjú mánuði og hélst hún á 2 ára tímabilinu. Algengara var að albúmin í þvagi kæmist aftur í eðlilegt horf ( $< 30$  mg/sólarhring) hjá hópnum sem fékk 300 mg af Aprovel (34%) en þeim sem fengu lyfleysu (21%).

### *Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu*

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/ eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/ eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftar var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku, frásogast irbesartan vel: Rannsóknir á heildaraðgengi gáfu gildi um 60-80%. Samtímis neysla fæðu hefur óveruleg áhrif á aðgengi irbesartans.

### Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 96% með smávægilegri bindingu við blóðfrumuþætti. Dreifingarrúmmál er 53-93 lítrar.

### Umbrot

Eftir inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}\text{C}$  irbesartani, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníðsamtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.p.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að

irbesartan sé fyrst og fremst oxað með cytókróm P450 ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt) eykst frásog minna en hlutfallslega; skýring á þessu er ekki þekkt. Hámarksþéttni í plasma næst 1,5-2 klst. eftir inntöku. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3-3,5 ml/mín. Helmingunartími lokaútskilnaðar irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi (steady-state) á plasmabéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmabéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

### Brotthvarf

Irbesartan og umbrotsefni þess skiljast út bæði með galli og í gegnum nýru. Eftir annaðhvort inntöku eða gjöf í bláæð með  $^{14}C$  irbesartani, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi.

### Börn

Lyfjahvörf irbesartans voru metin hjá 23 börnum með háþrýsting eftir gjöf staks skammts eða eftir fleiri sólarhringsskammta irbesartans (2 mg/kg) allt að 150 mg á sólarhring að hámarki í fjórar vikur. Hægt var að bera lyfjahvörf 21 þessara 23 barna saman við lyfjahvörf hjá fullorðnum (tölf börn voru eldri en 12 ára, níu börn voru á aldrinum 6-12 ára). Niðurstöður sýndu að  $C_{max}$ , AUC og úthreinsunarhraði voru sambærileg þeim sem sjást hjá fullorðnum sem fengu 150 mg irbesartans á sólarhring. Takmörkuð uppsöfnun irbesartans (18%) í plasma sást eftir endurtekna skammta sem gefnir voru einu sinni á sólarhring.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun.

### Skert lifrarástarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulífur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engin merki um óeðlileg eituráhrif hafa sést í líkamanum eða sérstökum líffærum við notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum. Í rannsóknum, ekki klínískum, með stóra skammta af irbesartani ( $\geq 250$  mg/kg/sólarhring í rottum og  $\geq 100$  mg/kg/sólarhring í makakíöpum) varð lækkan á stuðlum rauðra blóðkorna (rauðkorna, blóðrauða, hematókrít). Við mjög stóra skammta ( $\geq 500$  mg/kg/sólarhring) hafði irbesartan hvetjandi áhrif á hrörnun í nýrum (svo sem nýrna- og skjóðubólgu, þan í píplum, lútsækni í píplum (basophilic tubules), aukið magn þvagefnis og kreatínins í plasma) í rottum og makakíöpum sem, auk blóðþrýstingslækkandi áhrifa lyfsins, leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Enn fremur veldur irbesartan stækkun (hyperplasia/hypertrophy) á nærliggjandi frumum við gaukulfurum (juxtaglomerular cells) (í rottum við  $\geq 90$  mg/kg/sólarhring, í makakíöpum  $\geq 10$  mg/kg/sólarhring). Allar þessar breytingar eru taldar vera vegna lyfhrifa irbesartans. Við

meðferðarskammta af irbesartani fyrir menn virðist stækkun frumna nærliggjandi gaukulfrumum ekki hafa neina þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla (clastogenicity) eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum, með irbesartan til inntöku, á karl- og kvenrottum, jafnvel í skömmtum sem ollu einhverjum eiturverkunum hjá foreldrum (frá 50 til 650 mg/kg/sólarhring) m.a. dauðsföllum við stærsta skammt. Engin marktæk áhrif á fjölda gulbúa, hreiðrun eða lifandi fóstur komu fram. Irbesartan hafði ekki áhrif á lifun, þroska eða æxlun afkvæma. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukin holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúgur) hjá rottuföstrum en áhrif voru ekki merkjanleg eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomið uppsog við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, þar með talið dauðsfall. Engin vansköpun kom fram, hvorki hjá rottum né kaninum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni:  
Laktósa einhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Kroskarmellósnatríum  
Hýprómellósa  
Kisiltvíoxíð  
Magnesíumsterat.

Filmuhúð:  
Laktósa einhýdrat  
Hýprómellósa  
Títantvíoxíð  
Makrógól 3000  
Karnaubavax.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.

Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnu.  
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaðssetar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 1997  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. ágúst 2007

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN  
VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

SANOFI-AVENTIS, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09  
17404 Riells i Viabrea (Girona)  
Spánn

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

Aprovel 75 mg töflur  
irbesartan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 75 mg

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa mónóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
56 töflur  
56 x 1 töflur  
98 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aprovel 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**1. HEITI LYFS**

Aprovel 75 mg töflur  
irbesartan

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

14 - 28 - 56 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

56 x 1 töflur:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

Aprovel 150 mg töflur  
irbesartan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 150 mg

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa mónóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
56 töflur  
56 x 1 töflur  
98 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aprovel 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**1. HEITI LYFS**

Aprovel 150 mg töflur  
irbesartan

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

14 - 28 - 56 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

56 x 1 töflur:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

Aprovel 300 mg töflur  
irbesartan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 300 mg

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa mónóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur  
28 töflur  
56 töflur  
56 x 1 töflur  
98 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aprovel 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**1. HEITI LYFS**

Aprovel 300 mg töflur  
irbesartan

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

14 - 28 - 56 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

56 x 1 töflur:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

Aprovel 75 mg filmhúðaðar töflur  
irbesartan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 75 mg

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aprovel 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**1. HEITI LYFS**

Aprovel 75 mg töflur  
irbesartan

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:



## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

### **YTRI UMBÚÐIR**

#### **1. HEITI LYFS**

Aprovel 150 mg filmhúðaðar töflur  
irbesartan

#### **2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur: irbesartan 150 mg

#### **3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

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

#### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

#### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aprovel 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**1. HEITI LYFS**

Aprovel 150 mg töflur  
irbesartan

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

Aprovel 300 mg filmhúðaðar töflur  
irbesartan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 300 mg

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósa einhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aprovel 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**1. HEITI LYFS**

Aprovel 300 mg töflur  
irbesartan

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:



## **B. FYLGISEDILL**

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**  
**Aprovel 75 mg töflur**  
irbesartan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aprovel
3. Hvernig nota á Aprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað**

Aprovel tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækunar á blóðþrýstingi. Aprovel hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Aprovel hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Aprovel er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

**2. Áður en byrjað er að nota Aprovel**

**Ekki má nota Aprovel:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Aprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en Aprovel er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Aprovel við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - aliskiren

Hugsanlegt er að lækningin rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Aprovel“.

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

### **Börn og unglingar**

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglingum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Aprovel**

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækningin þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir:

Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Aprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:**

- kalíumuppbót
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólguþýðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

### **Notkun Aprovel með mat eða drykk**

Aprovel má taka með eða án matar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### **Meðganga**

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækningin mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Aprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Aprovel. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### **Brjóstgjöf**

Segðu lækningu frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Aprovel handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækningin gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Aprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

**Aprovel inniheldur laktósa.** Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

**Aprovel inniheldur natríum.** Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Aprovel**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Íkomuleið**

Aprovel er **til inntöku**. Gleyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Aprovel með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringssskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Aprovel þangað til lækinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**

Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring (tvær töflur á dag). Skammtinn má síðan auka í 300 mg (fjórar töflur á dag) einu sinni á sólarhring, eftir svörun blóðþrýstingsins.

- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki gerð 2 með nýrnasjúkdómi**

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg (fjórar töflur á dag) einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarksblóðþrýstingsslækkandi verkun ætti að nást 4- 6 vikum eftir að meðferð hefst.

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

Aprovel á ekki að nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflur.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

#### **Ef gleymist að taka Aprovel**

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringssskammt skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skaltu **hætta töku Aprovel og leita tafarlaust til læknis.**

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Aprovel voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og hækkuð gildi próteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Aprovel hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Aprovel**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Aprovel inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Aprovel 75 mg inniheldur 75 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, laktósa einhýdrat, magnesíumsterat, kísiltvíoxíðkvoða, pregelatíneruð maísterkja og póloxamer 188. Sjá kafla 2 „Aprovel inniheldur laktósa“.

### Lýsing á útliti Aprovel og pakkningastærðir

Aprovel 75 mg töflur eru hvítar eða beinhvítar, tvíkúptar og sporöskjulaga með ígreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2771 greypt á hinni hliðinni.

Aprovel 75 mg töflur fást með 14, 28, 56 eða 98 töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

### Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### Malta

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

### Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

### Nederland

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**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.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**  
**Aprovel 150 mg töflur**  
irbesartan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aprovel
3. Hvernig nota á Aprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað**

Aprovel tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækunar á blóðþrýstingi. Aprovel hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Aprovel hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Aprovel er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

**2. Áður en byrjað er að nota Aprovel**

**Ekki má nota Aprovel:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Aprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en Aprovel er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Aprovel við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.



- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - aliskiren

Hugsanlegt er að lækningin rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d.kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Aprovel“.

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

### **Börn og unglingar**

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglingum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Aprovel**

Látið lækningu eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækningin þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir:

Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Aprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:**

- kalíumuppbót
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólgueyðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

### **Notkun Aprovel með mat eða drykk**

Aprovel má taka með eða án matar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### **Meðganga**

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækningin mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Aprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Aprovel. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### **Brjóstgjöf**

Segðu lækningu frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Aprovel handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækningin gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Aprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

**Aprovel inniheldur laktósa.** Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

**Aprovel inniheldur natríum.** Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Aprovel**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Íkomuleið**

Aprovel er **til inntöku**. Geyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Aprovel með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Aprovel þangað til lækinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**

Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn má síðan auka í 300 mg (tvær töflur á dag) einu sinni á sólarhring, eftir svörun blóðþrýstingsins.

- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki gerð 2 með nýrnasjúkdómi**

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg (tvær töflur á dag) einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarksblóðþrýstingsslækkandi verkun ætti að nást 4- 6 vikum eftir að meðferð hefst.

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

Aprovel á ekki að nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflur.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

#### **Ef gleymist að taka Aprovel**

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringskammt skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skaltu **hætta töku Aprovel og leita tafarlaust til læknis.**

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Aprovel voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og hækkuð gildi próteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Aprovel hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Aprovel**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Aprovel inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Aprovel 150 mg inniheldur 150 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, laktósa einhýdrat, magnesíumsterat, kísilvíoxíðkvoða, pregelatíneruð maísterkja og póloxamer 188. Sjá kafla 2 „Aprovel inniheldur laktósa“.

### Lýsing á útliti Aprovel og pakkningastærðir

Aprovel 150 mg töflur eru hvítar eða beinhvítar, tvíkúptar og sporöskjulaga með ígreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2772 greypt á hinni hliðinni.

Aprovel 150 mg töflur fást með 14, 28, 56 eða 98 töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

### Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### Malta

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

### Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

### Nederland

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**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.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**  
**Aprovel 300 mg töflur**  
irbesartan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aprovel
3. Hvernig nota á Aprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað**

Aprovel tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækunar á blóðþrýstingi. Aprovel hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Aprovel hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Aprovel er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

**2. Áður en byrjað er að nota Aprovel**

**Ekki má nota Aprovel:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Aprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en Aprovel er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Aprovel við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - Aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Aprovel“.

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

### **Börn og unglingar**

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglingum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Aprovel**

Látið lækurinn eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir:

Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Aprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:**

- kalíumuppbót
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólgueyðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

### **Notkun Aprovel með mat eða drykk**

Aprovel má taka með eða án matar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### **Meðganga**

Láttu lækurinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Aprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Aprovel. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### **Brjóstgjöf**

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Aprovel handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækurinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Aprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

**Aprovel inniheldur laktósa.** Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

**Aprovel inniheldur natríum.** Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Aprovel**

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Íkomuleið**

Aprovel er **til inntöku**. Geyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Aprovel með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Aprovel þangað til lækirinn ákveður annað.

#### **▪ Sjúklingar með háþrýsting**

Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn má síðan auka í 300 mg einu sinni á sólarhring, eftir svörun blóðþrýstingsins.

#### **▪ Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki gerð 2 með nýrnasjúkdómi**

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækirinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarksblóðþrýstingsslækkandi verkun ætti að nást 4- 6 vikum eftir að meðferð hefst.

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

Aprovel á ekki að nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflur.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

#### **Ef gleymist að taka Aprovel**

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringskammt skaltu taka næsta kammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda kammt til að bæta upp kammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan



meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skaltu **hætta töku Aprovel og leita tafarlaust til læknis.**

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Aprovel voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi próteins í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Aprovel hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítkornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Aprovel**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Aprovel inniheldur

Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Aprovel 300 mg inniheldur 300 mg af irbesartani.

- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, laktósa einhýdrat, magnesíumsterat, kísiltvíoxíðkvoða, pregelafíneruð maísterkja og póloxamer 188. Sjá kafla 2 „Aprovel inniheldur laktósa“.

### Lýsing á útliti Aprovel og pakkningastærðir

Aprovel 300 mg töflur eru hvítar eða beinhvítar, tvíkúptar og sporöskjulaga með ígreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2773 greypt á hinn hliðinni.

Aprovel 300 mg töflur fást með 14, 28, 56 eða 98 töflum í þynnupakkingu. Stakskammta þynnupakkingar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

### Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### Malta

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

### Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

### Nederland

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**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.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**  
**Aprovel 75 mg filmuhúðaðar töflur**  
irbesartan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aprovel
3. Hvernig nota á Aprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað**

Aprovel tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækunar á blóðþrýstingi. Aprovel hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Aprovel hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Aprovel er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

**2. Áður en byrjað er að nota Aprovel**

**Ekki má nota Aprovel:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Aprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en Aprovel er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Aprovel við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - Aliskiren

Hugsanlegt er að lækurinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Aprovel“.

Láttu læknum vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

### **Börn og unglingar**

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglingum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Aprovel**

Látið læknum eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækurinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir:

Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Aprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:**

- kalíumuppbót,
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólguþýðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

### **Notkun Aprovel með mat eða drykk**

Aprovel má taka með eða án matar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### **Meðganga**

Láttu læknum vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækurinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Aprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Aprovel. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### **Brjóstgjöf**

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Aprovel handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækurinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Aprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

**Aprovel inniheldur laktósa.** Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

**Aprovel inniheldur natríum.** Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Aprovel**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Íkomuleið**

Aprovel er **til inntöku**. Gleyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Aprovel með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringssskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Aprovel þangað til lækinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**

Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring (tvær töflur á dag). Skammtinn má síðan auka í 300 mg (fjórar töflur á dag) einu sinni á sólarhring, háð svörun blóðþrýstingsins.

- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki tegund 2 með nýrnasjúkdómi**

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg (fjórar töflur á dag) einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarks blóðþrýstingsslækkandi verkun ætti að nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst.

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

Aprovel á ekki að nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleymir töflu.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

#### **Ef gleymist að taka Aprovel**

Ef þú af slysi gleymir að taka skammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skal **hætta töku Aprovel og leita tafarlaust til læknis.**

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Aprovel voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi, geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi póteíns í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábitur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Aprovel hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítkornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Aprovel**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Aprovel inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Aprovel 75 mg inniheldur 75 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, hýprómellósa, kísiltvíoxíð, magnesíumsterat, títantvíoxíð, makrógól 3000, karnauba vax. Sjá kafla 2 „Aprovel inniheldur laktósa“.

### Lýsing á útliti Aprovel og pakkningastærðir

Aprovel 75 mg filmuhúðuð tafla er hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2871 greypt á hinni hliðinni.

Aprovel 75 mg filmuhúðaðar töflur fást með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

### Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### Malta

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275



**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**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.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**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**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**  
**Aprovel 150 mg filmuhúðaðar töflur**  
irbesartan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aprovel
3. Hvernig nota á Aprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað**

Aprovel tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækunar á blóðþrýstingi. Aprovel hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Aprovel hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Aprovel er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

**2. Áður en byrjað er að nota Aprovel**

**Ekki má nota Aprovel:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Aprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en Aprovel er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Aprovel við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.

- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - aliskiren

Hugsanlegt er að lækningin rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Aprovel“.

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

### **Börn og unglingar**

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglingum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Aprovel**

Látið lækningu eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækningin þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir:

Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Aprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:**

- kalíumuppbót,
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólguþýðandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

### **Notkun Aprovel með mat eða drykk**

Aprovel má taka með eða án matar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### **Meðganga**

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækningin mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Aprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Aprovel. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### **Brjóstgjöf**

Segðu lækningu frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Aprovel handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækningin gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Aprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

**Aprovel inniheldur laktósa.** Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

**Aprovel inniheldur natríum.** Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Aprovel**

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Íkomuleið**

Aprovel er **til inntöku**. Gleyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Aprovel með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringssskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Aprovel þangað til lækirinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**

Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn má síðan auka í 300 mg (tvær töflur á dag) einu sinni á sólarhring, háð svörum blóðþrýstingsins.

- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki tegund 2 með nýrnasjúkdómi**

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg (tvær töflur á dag) einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækirinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun ætti að nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst.

#### **Notkun handa börnum og unglíngum**

Aprovel á ekki að nota handa börnum og unglíngum yngri en 18 ára að aldri. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflur.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

#### **Ef gleymist að taka Aprovel**

Ef þú af slysi gleymir að taka skammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skal **hætta töku Aprovel og leita tafarlaust til læknis.**

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Aprovel voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): ef þú ert með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi, geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágþrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi póteíns í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Aprovel hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítkornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Aprovel**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Aprovel inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Aprovel 150 mg inniheldur 150 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat, örkrystallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, hýprómellósa, kísiltvíoxíð, magnesíumsterat, titantvíoxíð, makrógól 3000, karnauba vax. Sjá kafla 2 „Aprovel inniheldur laktósa“.

### Lýsing á útliti Aprovel og pakkningastærðir

Aprovel 150 mg filmuhúðuð tafla er hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2872 greypt á hinni hliðinni.

Aprovel 150 mg filmuhúðaðar töflur fást með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum í þynnupakkingu. Stakskammta þynnupakkingar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

### Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### Framleiðandi:

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

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

SANOFI-AVENTIS, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09  
17404 Riells i Viabrea (Girona) - Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### Malta

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**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.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**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**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**  
**Aprovel 300 mg filmuhúðaðar töflur**  
irbesartan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aprovel
3. Hvernig nota á Aprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Aprovel og við hverju það er notað**

Aprovel tilheyrir flokki lyfja sem þekktur er sem angíótensín-II blokki. Angíótensín-II er efni sem framleitt er í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækunar á blóðþrýstingi. Aprovel hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar. Aprovel hægir á skerðingu á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og sykursýki af gerð 2.

Aprovel er notað handa fullorðnum sjúklingum

- til meðferðar á of háum blóðþrýstingi (*háþrýstingi*)
- til að hlífa nýrum hjá sjúklingum með háþrýsting, sykursýki af gerð 2 og þegar niðurstöður rannsókna gefa vísbendingu um skerta nýrnastarfsemi.

**2. Áður en byrjað er að nota Aprovel**

**Ekki má nota Aprovel:**

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun Aprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en Aprovel er notað **ef eitthvað af eftirfarandi á við:**

- ef þú færð **mikil uppköst eða niðurgang**
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú færð Aprovel við **nýrnasjúkdómi af völdum sykursýki**. Ef svo er getur verið að læknirinn geri blóðmælingar reglulega, sérstaklega til að mæla kalíumpéttni í blóði ef nýrnastarfsemi er skert
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki.



- ef þú ætlar að gangast undir **skurðaðgerð** eða verður **svæfð(ur)**, skaltu einnig segja læknum frá því
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
  - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
  - aliskiren

Hugsanlegt er að lækningin rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Aprovel“.

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

### **Börn og unglingar**

Þetta lyf á ekki að nota handa börnum og unglingum því öryggi og virkni þess hafa ekki verið fyllilega ákvörðuð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Aprovel**

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Vera má að lækningin þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir:

Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Aprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Þú gætir þurft að fara í blóðrannsókn ef þú tekur:**

- kalíumuppbót,
- saltlíki sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf (eins og ákveðin þvagræsilyf)
- lyf sem innihalda litíum
- repaglinid (blóðsykurslækkandi lyf)

Ef þú tekur ákveðin verkjalyf, stundum nefnd bólguþyrndandi lyf, sem ekki eru sterar, geta áhrif irbesartans minnkað.

### **Notkun Aprovel með mat eða drykk**

Aprovel má taka með eða án matar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

#### **Meðganga**

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Lækningin mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Aprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Aprovel. Ekki er mælt með notkun Aprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

#### **Brjóstgjöf**

Segðu lækningu frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Aprovel handa mæðrum sem eru með börn á brjósti og lækningin gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Aprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við meðferð á háþrýstingi getur hins vegar stöku sinnum komið fram svimi eða þreyta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka bifreið eða stjórna vélum.

**Aprovel inniheldur laktósa.** Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

**Aprovel inniheldur natríum.** Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Aprovel**

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Íkomuleið**

Aprovel er **til inntöku**. Gleyptu töflurnar með nægilega miklum vökva (t.d. fullu glasi af vatni). Þú getur tekið Aprovel með eða án matar. Reyndu að taka sólarhringssskammtinn alltaf á um það bil sama tíma sólarhringsins. Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Aprovel þangað til lækirinn ákveður annað.

- **Sjúklingar með háþrýsting**

Venjulegur skammtur er 150 mg einu sinni á sólarhring. Skammtinn má síðan auka í 300 mg einu sinni á sólarhring, háð svörun blóðþrýstingsins.

- **Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki tegund 2 með nýrnasjúkdómi**

Hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af gerð 2 eru 300 mg einu sinni á sólarhring ráðlagður viðhaldsskammtur við meðferð á tengdum nýrnasjúkdómi.

Lækirinn getur ráðlagt minni skammta, sérstaklega í upphafi meðferðar og hjá ákveðnum sjúklingum eins og þeim sem gangast undir **blóðskilun** eða eru **eldri en 75 ára**.

Hámarks blóðþrýstingsslækkandi verkun ætti að nást 4-6 vikum eftir að meðferð hefst.

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

Aprovel á ekki að nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára. Hafðu samstundis samband við lækni ef barn gleypir töflur.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

#### **Ef gleymist að taka Aprovel**

Ef þú af slysi gleymir að taka skammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og geta þarfnast meðhöndlunar.

Eins og fyrir svipuð lyf hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum af húðofnæmi (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundinni bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum á irbesartan

meðferð. Ef þú heldur að þú sért að fá slík einkenni eða mæði kemur fram skal **hætta töku Aprovel og leita tafarlaust til læknis.**

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanir sem greint var frá við klínískar rannsóknir á sjúklingum sem fengu meðferð með Aprovel voru:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): ef þú ert með hábrýsting og sykursýki af gerð 2 með nýrnasjúkdómi, geta blóðsýni mælst með of hátt kalíumgildi.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): svimi, ógleði/uppköst, þreyta og hækkuð blóðgildi ensíms, sem mælir starfsemi vöðva og hjarta (kreatínínasaensím). Hjá sjúklingum með hábrýsting og sykursýki af gerð 2 ásamt nýrnasjúkdómi var svimi þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, lágbrýstingur þegar staðið er upp frá útafliggjandi eða sitjandi stöðu, verkir í liðum eða vöðvum og lækkuð gildi póteíns í rauðum blóðkornum einnig gefið upp.
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Hraður hjartsláttur, andlitsroði, hósti, niðurgangur, meltingartruflanir/nábítur, truflanir á kyngetu og verkur fyrir brjósti.

Eftir markaðssetningu Aprovel hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: svimi, höfuðverkur, bragðtruflanir, suð fyrir eyrum, vöðvakrampar, verkur í liðum og vöðvum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna, truflanir á lifrarstarfsemi, hækkuð kalíumgildi í blóði, skert nýrnastarfsemi, bólga í litlum æðum sem hefur aðallega áhrif á húð (sjúkdómur þekktur sem hvítkornasundrandi æðabólga), veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost) og lág gildi blóðsykurs. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Aprovel**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Aprovel inniheldur

- Virka innihaldsefnið er irbesartan. Hver tafla af Aprovel 300 mg inniheldur 300 mg af irbesartani.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósnatríum, hýprómellósa, kísiltvíoxíð, magnesíumsterat, titantvíoxíð, makrógól 3000, karnauba vax. Sjá kafla 2 „Aprovel inniheldur laktósa“.

### Lýsing á útliti Aprovel og pakkningastærðir

Aprovel 300 mg filmuhúðuð tafla er hvít eða beinhvít, tvíkúpt og sporöskjulaga með inngreyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2873 greypt á hinni hliðinni.

Aprovel 300 mg filmuhúðaðar töflur fást með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum í þynnupakkningu. Stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu eru einnig fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu á markaði.

### Markaðsleyfishafi:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### Framleiðandi:

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

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

SANOFI-AVENTIS, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09  
17404 Riells i Viabrea (Girona) - Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

**Danmark**

Sanofi 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**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**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.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**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**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.