

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Actavis 150 mg filmdrasjerte tabletter  
Irbesartan Actavis 300 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Én filmdrasjert tablett inneholder 150 mg irbesartan.  
Én filmdrasjert tablett inneholder 300 mg irbesartan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert

150 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, elliptiske, bikonvekse og merket med 'T' på den ene siden og '150' på den andre.

300 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, elliptiske, bikonvekse og merket med 'T' på den ene siden og '300' på den andre.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Behandling av nyresykdom hos voksne pasienter med hypertensjon og type 2 diabetes mellitus som del av et antihypertensivt legemiddelregime.

(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Vanlig anbefalt start- og vedlikeholdsdose er 150 mg gitt én gang daglig. Irbesartan Actavis i en dose på 150 mg én gang daglig vil generelt gi bedre 24 timers blodtrykkskontroll sammenliknet med 75 mg. Imidlertid kan 75 mg initialt vurderes, spesielt hos pasienter i hemodialyse og hos eldre over 75 år.

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

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

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen klinisk erfaring med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Eldre*

Selv om det bør overveies å starte behandlingen med 75 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

### *Pediatrisk populasjon*

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

## Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tabletten svelges sammen med tilstrekkelig mengde væske (for eksempel et glass vann). Tabletten kan tas uavhengig av måltider.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt.4.4 og 4.6).

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

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Intravaskulært volumtap

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose, kan forekomme hos pasienter som er volum- og/eller natriumdepleterte som følge av intens diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Irbesartan Actavis.

### Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron systemet. Selv om dette ikke er dokumentert for irbesartan, kan man forvente en lignende effekt med angiotensin-II reseptorantagonister.

### Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte

Når Irbesartan Actavis brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium og kreatinin i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av irbesartan hos pasienter med nylig gjennomført nyretransplantasjon.

### Hypertensive pasienter med type 2 diabetes og nyresykdom

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

### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

### Hyperkalemi

Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan hyperkalemi oppstå under behandling med Irbesartan Actavis, spesielt ved samtidig nedsatt nyrefunksjon, klinisk proteinuri pga. diabetesrelatert nyresykdom, og/eller hjertesvikt. Nøye monitorering av serum kalium hos risikopasienter anbefales (se pkt. 4.5).

### Hypoglykemi

Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

### Litium

Kombinasjon av litium og Irbesartan Actavis anbefales ikke (se pkt. 4.5)

### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilatorer, er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

### Primær aldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved inhibering av renin-angiotensinsystemet. Bruk av Irbesartan Actavis er derfor ikke anbefalt.

### Generelt

Hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron systemet (f.eks. pasienter med alvorlig stuvningssvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), er akutt hypotensjon, uremi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt (se pkt. 4.5), sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II reseptorantagonister som påvirker dette systemet. Som for ethvert antihypertensivt middel, kan for stort blodtrykksfall forårsake myokardinfarkt eller hjerneslag hos pasienter med iskemisk kardiopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Som sett for inhibitorer av angiotensinkonverterende enzym, er irbesartan og andre angiotensinantagonister tilsynelatende mindre effektive når det gjelder senking av blodtrykket hos svarte enn hos ikke-svarte. Dette skyldes sannsynligvis høyere prevalens av tilstander med lav-renin hos svarte hypertensive pasienter (se pkt. 5.1).

### Pediatriisk populasjon

Irbesartan er undersøkt hos barn mellom 6 til 16 år, men de foreliggende data er utilstrekkelige til å anbefale bruk hos barn før ytterligere data blir tilgjengelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

### Graviditet

Behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt behandling med angiotensinreseptorblokkere anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, flyttes over på alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert bør behandlingen med angiotensinreseptorblokkere stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Diuretika og andre antihypertensive legemidler

Andre antihypertensive legemidler kan forsterke den hypotensive effekten av irbesartan, men irbesartan er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva som betablokkere, langtidsvirkende kalsiumkanalblokkere og tiazider. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med Irbesartan Actavis initieres (se pkt. 4.4).

### Kaliumtilskudd og kaliumsparende diuretika

Basert på erfaringer med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, vil samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salttilskudd som inneholder kalium, eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivå (f.eks. heparin), kunne medføre en økning i serumkalium og anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

### Litium

Reversibel økning i serum litiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig administrasjon av litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Derfor anbefales ikke denne kombinasjonen (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivå.

### Ikke-steroide antiinflammatoriske midler

Dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2 hemmere, acetylsalisylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres.

Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, særlig hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør overveies å monitorere nyrefunksjonen etter oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

### Repaglinid

Irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte  $C_{max}$  og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon når de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

### Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan

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

### Aliskiren produkter eller ACE-hemmere

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for teratogen effekt etter eksponering for ACE-hemmere i løpet av første trimester av svangerskapet er ikke entydige, men en liten risikoøkning kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin II-reseptor inhibitorer (AIIRAs), men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med angiotensinreseptorblokkere anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, flyttes over på alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

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

Ultralgyundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se også pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Siden det ikke forligger informasjon om bruk av Irbesartan Actavis ved amming, anbefales ikke Irbesartan Actavis brukt, og alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved amming anbefales, særlig ved amming av et nyfødt eller prematurt barn.

Det er ukjent om irbesartan/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan/metabolitter i melk (for detaljer, se pkt. 5.3).

### Fertilitet

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosnivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at irbesartan påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under bilkjøring eller bruk av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling.

#### 4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier hos pasienter med hypertensjon var insidensen av bivirkninger ikke forskjellig mellom gruppen som fikk irbesartan (56,2%) og gruppen som fikk placebo (56,5%). Seponering på grunn av kliniske eller laboratoriemessige bivirkninger var mindre hyppig hos pasienter som fikk irbesartan (3,3 %) enn hos pasienter som fikk placebo (4,5 %). Insidensen av bivirkninger var ikke relatert til dose (innenfor det anbefalte doseringsintervallet), kjønn, alder, rase eller behandlingsvarighet.

Hos hypertensive diabetespasienter med mikroalbuminuri og normal nyrefunksjon ble det rapportert ortostatisk svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos 0,5 % av pasientene (dvs. mindre vanlig). Dette var hyppigere enn i placebogruppen.

Følgende tabell viser bivirkningene som ble rapportert i placebokontrollerte studier hvor 1965 hypertensive pasienter fikk irbesartan. Symptomer som er merket med en stjerne (\*), refererer til bivirkninger som i tillegg ble rapportert hos >2 % av hypertensive diabetespasienter med kronisk nyreinsuffisiens og proteinuri, og hyppigere enn i placebogruppen.

Frekvensen av bivirkninger listet opp nedenfor er definert som følger:

svært vanlige ( $\geq 1/10$ );

vanlige ( $\geq 1 / 100$  til  $< 1/10$ );

mindre vanlige ( $\geq 1 / 1\ 000$  til  $< 1/100$ );

sjeldne ( $\geq 1 / 10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ );

svært sjeldne ( $< 1/10,000$ );

ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

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

##### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Ikke kjent: anemi, trombocytopeni

##### Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria, anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk

##### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent: hyperkalemi, hypoglykemi

##### Nevrologiske sykdommer

Vanlige: svimmelhet, ortostatisk svimmelhet\*  
Ikke kjent: vertigo, hodepine

#### Sykdommer i øre og labyrint

Ikke kjent: tinnitus

#### Hjertesykdommer

Mindre vanlige: takykardi

#### Karsykdommer

Vanlige: ortostatisk hypotensjon\*  
Mindre vanlige: rødming

#### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: hoste

#### Gastrointestinale sykdommer

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

#### Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: gulsott  
Ikke kjent: hepatitt, unormal leverfunksjon

#### Hud- og underhudssykdommer

Ikke kjent: leukocytoklastisk vaskulitt

#### Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

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

#### Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: nedsatt nyrefunksjon, inkludert tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)

#### Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: seksuell dysfunksjon

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: fatigue  
Mindre vanlige: brystsmerte

### Undersøkelser

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

Vanlige: signifikante økninger i plasmakreatinkinase ble ofte sett (1,7 %) hos irbesartanbehandlede pasienter. Ingen av disse økningene var assosiert med identifiserbare kliniske muskel-skjelettutfall. Hos 1,7 % av hypertensive pasienter med langt fremskreden diabetesrelatert nyresykdom som ble behandlet med irbesartan er det observert en reduksjon i hemoglobin\* som ikke var klinisk signifikant.

### Pediatrik populasjon

I en randomisert studie på 318 barn og ungdommer i alderen 6 til 16 år ble det rapportert følgende bivirkninger i den tre uker lange dobbelt-blindede fasen: hodepine (7,9 %), hypotensjon (2,2 %), svimmelhet (1,9 %), hoste 0,9 %). I den 26 uker lange åpne fasen var de hyppigst rapporterte laboratorieverdiavvikene kreatininøkning (6,5 %) og forhøyet CK-verdi hos 2 % av pasientene.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Erfaring hos voksne som har fått doser opp til 900 mg/dag i 8 uker viste ingen tegn på toksisitet. De mest sannsynlige manifestasjonene av en overdose forventes å være hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan muligens også opptre som følge av overdose.

### Behandling

Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig med hensyn til behandling av overdose med irbesartan. Pasienten bør overvåkes nøye og det bør gis symptomatisk og støttende behandling. Mulige tiltak inkluderer induksjon av brekning og/eller ventrikkelskylling. Medisinsk kull kan muligens være til nytte i behandlingen av overdose. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**



Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin II-antagonister, usammensatte  
ATC-kode: C09C A04.

### Virkningsmekanisme

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (type AT<sub>1</sub>)-antagonist. Den forventes å blokkere alle virkningene av angiotensin-II som er mediert av AT<sub>1</sub>-reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei for angiotensin-II. Den spesifikke hemmingen av AT<sub>1</sub>-reseptorer fører til økning av plasmarenin og angiotensin-II nivå og reduksjon i konsentrasjon av plasma-aldosteron. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved anbefalte doser. Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase II), et enzym som genererer angiotensin-II samt degraderer bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan trenger ikke metabolsk aktivering for å ha effekt.

### Klinisk effekt

#### Hypertensjon

Irbesartan senker blodtrykket med minimal endring av hjertefrekvensen. Den antihypertensive effekten er doserelatert for dosering én gang daglig med tendens til plateåffekt ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg én gang daglig senker liggende og sittende blodtrykk (24 timer etter dosering) med gjennomsnittlig 8-13/5-8 mm Hg (systolisk/diastolisk) mer enn det som oppnås med placebo. Maksimal blodtrykksreduksjon oppnås 3-6 timer etter administrering, og den antihypertensive effekten opprettholdes i minst 24 timer. Etter 24 timer var reduksjonen av blodtrykket 60-70 % sammenliknet med maksimal diastolisk og systolisk respons ved anbefalte doser. Dosering en gang daglig med 150 mg ga samme maksimale effekt og 24 timers respons som dosering to ganger daglig med samme totaldose. Den antihypertensive effekten av Irbesartan Actavis er merkbar etter 1-2 uker, med maksimal effekt 4-6 uker etter behandlingsstart. Den antihypertensive effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Etter seponering av behandlingen går blodtrykket gradvis tilbake til utgangsnivået. Rebound hypertensjon er ikke observert.

Den antihypertensive effekten av irbesartan og tiaziddiuretika er additiv. Hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med irbesartan alene, vil tillegg av en lav dose hydroklortiazid (12,5 mg) til irbesartan én gang daglig, resultere i en videre placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk).

Effekten av Irbesartan Actavis påvirkes ikke av alder eller kjønn. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer fargede hypertensive pasienter betydelig mindre på irbesartan som monoterapi. Når irbesartan gis samtidig med en lav dose hydroklortiazid (12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive responsen for fargede seg den som ses for hvite pasienter. Det er ingen klinisk relevant effekt på serum urinsyre eller utskillelse av urinsyre.

#### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenliknet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

### Pediatrik populasjon

Reduksjon av blodtrykket med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (medium) og 4,5 mg/kg (høy) titrert måldose med irbesartan ble evaluert i tre uker hos 318 barn og ungdom i alderen 6 til 16 år med hypertensjon eller med høy risiko (diabetes, familiehistorie med hypertensjon). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline for den primære effektvariabelen (minsteverdi før neste dose – sittende systolisk blodtrykk - SeSBP) var 11,7 mm Hg (lav dose), 9,3 mm Hg (medium dose) og 13,2 mm Hg (høy dose) etter endt tre ukers behandling. Det var ingen signifikant forskjell mellom disse dosene. Justert gjennomsnittlig endring av sittende diastolisk blodtrykk (SeDBP) var: 3,8 mm Hg (lav dose), 3,2 mm Hg (medium dose) og 5,6 mm Hg (høy dose). I den påfølgende toukersperioden ble pasientene randomisert på nytt til enten aktivt virkestoff eller placebo. Pasientene som mottok placebo hadde økning i SeSBP og SeDBP på 2,4 og 2,0 mm Hg sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mm Hg endringer hos pasientene som mottok ulike doser av irbesartan (se pkt. 4.2).

### Hypertensjon og type II diabetes med nyresykdom

IDNT-studien (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) viste at irbesartan reduserer progresjon av nyresykdom hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens og klinisk proteinuri. IDNT var en dobbeltblind, kontrollert, morbiditets- og mortalitetsstudie som sammenlignet irbesartan, amlodipin og placebo. Langtidseffektene (gjennomsnitt 2,6 år) av Aprovel på progresjon av nyresykdom og total mortalitet ble undersøkt hos 1715 hypertensive pasienter med type 2 diabetes, proteinuri  $\geq 900$  mg/dag og serumkreatinin mellom 1,0-3,0 mg/dl. Pasientene ble titrert fra 75 mg til vedlikeholdsdose på 300 mg irbesartan, og fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo, avhengig av toleranse. Typisk fikk pasientene i alle behandlingsgrupper mellom 2 og 4 antihypertensiva (for eksempel diuretika, betablokkere, alfablokkere) for å oppnå et på forhånd definert blodtrykksmål på  $\leq 135/85$  mm Hg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk på 10 mm Hg dersom utgangspunktet var  $>160$  mm Hg. 60 % av pasientene i placebogruppen nådde dette blodtrykksmålet mens antallet var hhv. 76 % og 78 % i irbesartan- og amlodipingruppene. Irbesartan reduserte den relative risikoen i det primære kombinerte endepunktet, som var dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom eller total mortalitet signifikant. Cirka 33 % av pasientene i irbesartangruppen nådde det primære kombinerte renale endepunktet sammenlignet med 39 % og 41 % i placebo- og amlodipingruppene [20 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ( $p = 0,024$ ) og 23 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med amlodipin ( $p = 0,006$ )]. Da de enkelte komponentene av primærendepunktet ble analysert, ble ingen effekt observert på total mortalitet, mens en positiv trend med hensyn til redusert terminal nyresykdom og signifikant reduksjon i dobling av serumkreatinin ble observert.

Undergrupper, basert på kjønn, rase, alder, diabetesvarighet, baseline blodtrykk, serumkreatinin og grad av albuminuri, ble undersøkt med hensyn på behandlingseffekt. I undergruppene kvinner og fargede, som utgjorde hhv. 32 % og 26 % av den totale studiepopulasjonen, ble det ikke sett renal nytte, selv om konfidensintervallene ikke utelukker dette. Når det gjelder det sekundære endepunktet, som var fatale eller ikke-fatale kardiovaskulære hendelser, var det ingen forskjell mellom de tre gruppene i totalpopulasjonen, selv om økt forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble sett hos kvinner og redusert forekomst av ikke-fatale hjerteinfarkt ble sett hos menn i irbesartangruppen sammenlignet med placebogruppen. Økt forekomst av

ikke-fatale hjerteinfarkt og slag ble sett hos kvinner som fikk det irbesartanbaserte regimet sammenlignet med det amlodipinbaserte regimet, mens sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt var redusert i totalpopulasjonen. Ingen god forklaring for disse funnene hos kvinner er imidlertid funnet.

Studien IRMA 2 (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) viser at irbesartan 300 mg forsinket progresjon av klinisk proteinuri hos pasienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var en placebokontrollert, dobbeltblind morbiditetsstudie hos 590 pasienter med type 2 diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunksjon (serumkreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hos menn og  $< 1,1$  mg/dl hos kvinner). Studien undersøkte langtidseffektene (2 år) av irbesartan på progresjon av klinisk (overt) proteinuri (utskillelse av  $> 300$  mg/dag albumin og økning i utskillelse på minst 30% fra utgangspunktet). Det på forhånd definerte blodtrykksmålet var  $\leq 135/85$  mmHg. Ytterligere antihypertensiva (unntatt ACE-hemmere, angiotensin II reseptorantagonister og dihydropyridinkalsiumblokkere) kunne brukes ved behov for å nå blodtrykksmålet. Mens sammenlignbare blodtrykk ble oppnådd hos alle behandlingsgrupper, nådde færre personer i irbesartan 300 mg gruppen (5,2 %) enn i placebo- (14,9 %) eller irbesartan 150 mg (9,7 %) gruppene endepunktet klinisk proteinuri. Dette viser en 70 % relativ risikoreduksjon sammenlignet med placebo ( $p = 0,0004$ ) ved den høyere dosen. En ledsagende forbedring i glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ble ikke observert i de tre første behandlingsmånedene. Forsinkelsen i progresjon til klinisk proteinuri ble påvist allerede etter tre måneder og vedvarte i hele 2 års-perioden. Regresjon til normal albuminuri ( $< 30$  mg/dag) skjedde oftere i irbesartan 300 mg gruppen (34 %) enn i placebogruppen (21 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Irbesartan absorberes godt etter oral administrering. Irbesartan har absolutt biotilgjengelighet på ca. 60-80 %. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten til irbesartan signifikant.

### Distribusjon

Bindingen til plasmaproteiner er ca. 96 % med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet er 53-93 liter.

### Biotransformasjon

Etter oral eller intravenøs administrering av  $^{14}\text{C}$  irbesartan kommer 80-85 % av sirkulerende plasmadioaktivitet fra uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren ved glukuronidkonjugering og oksidasjon. Den viktigste sirkulerende metabolitten er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro*-studier tyder på at irbesartan hovedsakelig oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9, mens isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

### Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartans farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i doseringsområdet 10-600 mg. Ved doser over 600 mg (to ganger maksimalt anbefalt dose) var økningen i absorpsjon etter oralt inntak mindre enn proporsjonal, men årsaken til dette er ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter oral administrering. Total kropps- og renal clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Terminal halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter behandlingsstart med dosering én gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan ( $< 20$  %) er observert i plasma etter gjentatte doseringer én gang daglig. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensivere. Imidlertid var det ingen forskjell mht. halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen dosejustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartan AUC og  $C_{\text{maks}}$ -verdier var også noe høyere hos eldre personer ( $\geq 65$  år) sammenliknet med

ynge (18-40 år). Men halveringstiden var ikke signifikant endret. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

### Eliminasjon

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

### Pediatrik populasjon

Irbesartans farmakokinetikk ble undersøkt hos 23 hypertensive barn etter administrering av single og multiple daglige doser irbesartan (2 mg/kg) i maksimum daglig dose på opptil 150 mg i fire uker. Av disse 23 barna var 21 mulige å sammenligne med farmakokinetikken i voksne (tolv barn over 12 år, ni barn mellom 6 og 12 år). Resultatene viste at  $C_{\text{maks}}$ , AUC og clearance var sammenlignbare med det som er observert hos voksne som får 150 mg irbesartan daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 18 %) er observert i plasma etter gjentatte doseringer én gang daglig.

### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter i hemodialyse, er farmakokinetiske parametere for irbesartan ikke signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse.

### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er farmakokinetiske parametere for irbesartan ikke signifikant endret. Det er ikke gjort studier hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

Det var ingen evidens for mutagenisitet, klastogenisitet eller karsinogenisitet.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket i studier med rotter av begge kjønn selv ved orale doser av irbesartan som forårsaket noe toksisitet hos foreldredyrene (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall corpora lutea, embryoer som fester seg eller levende fostre ble observert. Irbesartan påvirket ikke overlevelse, utvikling eller reproduksjon av avkom. Studier i dyr indikerer at radiomerket irbesartan er oppdaget i rotte- og kaninfostre. Irbesartan utskilles i melk hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutan ødem) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kaniner ble det observert abort eller

tidlig resorpsjon ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos moren, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotte eller kanin.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

*Tablettkjerne:*

Krysskarmellosenatrium (E468)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Mannitol (E421)  
Magnesiumstearat (E572)  
Vannfri kollodial silika (E551)

*Drasjering:*

Hydroksypropylcellulose (E463)  
Hypromellose (E464)  
Makrogol 6000  
Titandioksid (E171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PVDC/aluminium-bliester.  
Plastboks med forsegling av polyetylen.

*Pakningsstørrelser:*

Bliesterpakninger:

Irbesartan Actavis 150 mg filmdrasjerte tabletter: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletter  
Irbesartan Actavis 300 mg filmdrasjerte tabletter: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletter

Tablettglass:

Irbesartan Actavis 150 mg filmdrasjerte tabletter: 30, 60, 250 tabletter  
Irbesartan Actavis 300 mg filmdrasjerte tabletter: 30, 60, 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)**

Irbesartan Actavis 150 mg: 07-5463  
Irbesartan Actavis 300 mg: 07-5464

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

23.11.2009 / 14.05.2014

**10. OPPDATERINGSDATO**

29.06.2023