1. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Irbesartan ”Accord”, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

28269

**1****. LÆGEMIDLETS NAVN**

Irbesartan Accord 150 mg filmovertrukne tabletter

Irbesartan Accord 300 mg filmovertrukne tabletter

######

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg irbesartan.

Hjælpestof med kendt virkning: 50,72 mg lactose- monohydrat pr. tablet.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg irbesartan.

Hjælpestof med kendt virkning: 101,44 mg lactose- monohydrat pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet.

Hvid til offwhite, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet præget med ‘I 150’ på den ene side, jævn på den anden side.

Filmovertrukket tablet.

Hvid til offwhite, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet præget med ‘I 300’ på den ene side, jævn på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

* 1. **Terapeutiske indikationer**

Irbesartan er indiceret for voksne til behandling af essentiel hypertension.

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

Irbesartan Accord kan anvendes alene eller i kombination med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

Irbesartan Accord kan anvendes alene eller i kombination med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Den sædvanlige anbefalede start- og vedligeholdelsesdosis er 150 mg én gang dagligt, med eller uden mad. En dosis af Irbesartan Accord-tabletter på 150 mg én gang dagligt giver generelt en bedre 24 timers blodtrykskontrol end 75 mg. En initialdosis på 75 mg kan dog overvejes, især til patienter i hæmodialyse og til ældre over 75 år.

Hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på 150 mg én gang dagligt, kan dosis af Irbesartan Accord-tabletter øges til 300 mg, eller andre antihypertensive stoffer kan tilføjes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Især har tilføjelse af diuretika såsom hydrochlorthiazid vist sig at have en additiv virkning sammen med Irbesartan Accord (se pkt. 4.5).

Hos hypertensive patienter med type 2-diabetes bør behandling påbegyndes med 150 mg irbesartan én gang dagligt og optitreres til 300 mg én gang dagligt som den foretrukne vedligeholdelsesdosis til behandling af nyresygdom.

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

Særlige populationer

**Nyrefunktionsnedsættelse:** Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion. En lavere startdosis (75 mg) bør overvejes til patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

**Nedsat intravaskulært volumen:** Hypovolæmi og/eller hyponatriæmi skal korrigeres inden administration af irbesartan.

**Leverfunktionsnedsættelse:** Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen klinisk erfaring med patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

**Ældre :** Selv om det bør overvejes at anvende en initialdosis på 75 mg til patienter over 75 år, er dosisjustering som regel ikke nødvendig hos ældre.

**Pædiatrisk population:** sikkerhed og virkning af irbesartan hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Til oral brug.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

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

Samtidig brug af Irbesartan Accord og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m2 ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Nedsat intravaskulært volumen:** Især efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter med hypovolæmi og/eller hyponatriæmi på grund af kraftig diuretisk behandling, kostmæssige saltrestriktioner, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal korrigeres før administration af Irbesartan Accord.

**Renovaskulær hypertension:** Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre behandles med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Dette er ikke dokumenteret for Irbesartan Accord, men en lignende effekt med angiotensin II-receptorantagonister kan forventes.

**Nyrefunktionsnedsættelse og nyretransplantation:** Når Irbesartan Accord anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion anbefales periodisk monitorering af serum-kalium-niveauerne og serum-kreatinin-niveauerne. Der er ingen erfaring med administration af Irbesartan Accord til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

**Hypertensive patienter med type 2-diabetes og nefropati:** I en analyse af et studie med patienter med fremskreden nyresygdom var effekten af irbesartan på nyrehændelser og kardiovaskulære hændelser ikke den samme i alle undergrupper. Især hos kvinder og ikke-hvide patienter sås der en mindre effekt (se pkt. 5.1).

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

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

**Hyperkaliæmi:** Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan der forekomme hyperkaliæmi under behandling med Irbesartan Accord, især ved tilstedeværelse af nedsat nyrefunktion, klinisk proteinuri pga. diabetisk nyresygdom og/eller hjertefejl. Tæt monitorering af serum-kalium hos risiko-patienter anbefales (se pkt. 4.5).

**Hypoglykæmi:** Irbesartan Accord kan medføre hypoglykæmi, især hos patienter med diabetes. Passende monitorering af blodsukkeret skal overvejes for patienter i behandling med insulin eller antidiabetika; ved indikation kan dosisjustering af insulin eller antidiabetika være nødvendig (se pkt 4.5).

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

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

**Primær aldosteronisme:** Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensive lægemidler, som virker ved hæmning af renin-angiotensin-systemet. Derfor frarådes brug af Irbesartan Accord.

**Generelt:** Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsagelig afhænger af reninangiotensin-aldosteron-systemets aktivitet, (f.eks. patienter med alvorligt kongestivt hjertesvigt eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt (se pkt. 4.5). Som ved andre antihypertensive stoffer kan en voldsom sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Som det også er observeret for angiotensin-konverterende enzymhæmmere er irbesartan og de andre angiotensin-antagonister tilsyneladende mindre effektive til at nedsætte blodtrykket hos sorte patienter end hos ikke-sorte, muligvis på grund af en højere forekomst af lavt reninniveau hos den sorte hypertensive befolkning (se pkt. 5.1).

**Graviditet:** Behandling med angiotensin II-receptor-antagonister (AIIRA’er) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIRA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skifte til andre antihypertensive behandlinger med en veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Hvis graviditet konstateres, bør behandling med AIIRA’er øjeblikkeligt seponeres, og hvis påkrævet skal anden behandling iværksættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

**Pædiatrisk population:** Irbesartan er undersøgt i pædiatriske populationer i alderen 6 til 16 år, men de nuværende data er utilstrækkelige til at understøtte en udvidelse af anvendelsen til at omfatte børn, før der foreligger yderligere data (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

**Intestinalt angioødem**Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister [herunder irbesartan] (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør irbesartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

**Hjælpestoffer**

*Laktose:*Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

*Natrium:* Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion.**

**Diuretika og andre antihypertensive lægemidler:** Andre antihypertensive stoffer kan øge irbesartans hypotensive virkning. Irbesartan er dog blevet administreret uden risiko sammen med andre antihypertensive stoffer såsom beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister og diuretika af thiazidtypen. Forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandling med Irbesartan Accord påbegyndes (se pkt. 4.4).

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

#####

##### Kaliumtilskud og kalium-besparende diuretika: Baseret på erfaring med brug af andre lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-systemet, kan samtidig anvendelse af kalium-besparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge serumkalium-niveauet (f.eks. heparin), føre til øget serum-kalium, og derfor frarådes samtidig anvendelse (se pkt. 4.4.).

**Lithium:** Der er rapporteret reversible forøgelser af serum-lithium-koncentrationer og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere. Der er hidtil kun sjældent rapporteret lignende virkninger med irbesartan. Derfor frarådes denne kombination (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration vurderes at være nødvendig, anbefales nøje monitorering af serum-lithium-niveauer.

**Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler:** Når angiotensin II-antagonister administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (f.eks. selektive COX 2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID’er) kan svækkelse af den antihypertensive virkning forekomme.

Som ved andre ACE-hæmmere kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID’er medføre øget risiko for forværring af nyrefunktion, herunder muligt akut nyresvigt, og forøgelse af serum-kalium, især hos patienter, der i forvejen har dårlig nyrefunktion. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed, især hos ældre patienter. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede, og monitorering af nyrefunktion bør overvejes, efter at samtidig behandling er initieret og periodisk derefter.

**Repaglinid:** Irbesartan kan potentielt inhibere OATP1B1. I et klinisk studie blev det rapporteret, at irbesartan ved administration 1 time før repaglinid øgede Cmax og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) henholdvis 1,8 og 1,3 gange. I et andet studie blev der ikke rapporteret nogen relevante pharmakokinetiske interaktioner, når de to lægemidler blev administreret samtidigt. Dosisjustering af antidiabetisk behandling, såsom repaglinid, kan derfor være nødvendig (se pkt. 4.4).

**Yderligere information om irbesartan interaktioner:** I kliniske studier erirbesartans farmakokinetik ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsagelig af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når irbesartan administreredes samtidig med warfarin, et lægemiddel, der metaboliseres af CYP2C9. Effekten af CYP2C9-induktorer såsom rifampicin på irbesartans farmakokinetik er ikke blevet evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Anvendelse af AIIRA’er under graviditetens første trimester frarådes (se pkt. 4.4).

Anvendelse af AIIRA’er under graviditetens andet og tredje trimester er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under første trimester af graviditeten er ikke entydige. Imidlertid kan en lille øget risiko ikke udelukkes. Der findes ingen kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin II-receptor- antagonister (AIIRA’er), men lignende risici findes måske for denne lægemiddelklasse.
Medmindre fortsat behandling med AIIRA’er vurderes at være nødvendig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til andre antihypertensive behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil. Hvis graviditet konstateres, bør behandling med AIIRA’er seponeres øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør anden behandling iværksættes.

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

Hvis der er forekommet eksponering for AIIRA’er under graviditetens andet trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kranium.

Spædbørn, hvis moder har taget AIIRA’er, skal observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse af Irbesartan Accord under amning, frarådes det at anvende Irbesartan Accord, og andre behandlinger med en mere veletableret sikkerhedsprofil for anvendelse under amning bør foretrækkes, især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Det er ukendt om irbesartan eller dets metabolitter udskilles i modermælk.

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

Fertilitet

Irbesartan havde ingen indvirkning på fertilitet hos behandlede rotter og deres afkom op til de dosisniveauer, der inducerer de første tegn på parental toksicitet (se pkt. 5.3)

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

* 1. **Bivirkninger**

I placebo-kontrollerede kliniske forsøg med patienter med hypertension afveg den samlede forekomst af uønskede hændelser med irbesartan (56,2%) ikke fra placebogruppernes (56,5%). Seponering på grund af kliniske eller laboratoriemæssige uønskede hændelser var mindre hyppig for irbesartanbehandlede patienter (3,3 %) end for placebobehandlede (4,5 %). Forekomsten af bivirkninger var ikke relateret til dosis (inden for det anbefalede dosisområde), køn, alder, race eller behandlingsvarighed.

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

Den følgende tabel viser de bivirkninger, der blev indberettet ved placebokontrollerede kliniske forsøg, hvor 1965 hypertensive patienter fik irbesartan. De termer, der er markeret med en stjerne (\*), henviser til de birinkninger, der desuden blev rapporteret hos > 2% af diabetiske hypertensive patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri og i højere grad end med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor er defineret ved brug af følgende konventioner: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Der er desuden indberettet følgende bivirkninger efter markedsføringen. De stammer fra spontane rapporter, hvor hyppigheden ikke kan bestemmes.

*Blod og lymfesystem*

Ikke kendt: anæmi, trombocytopeni

*Immunsystemet*

Ikke kendt: overfølsomhedsreaktioner såsom angioødem, udslæt, urticaria, , anafylaktisk reaktion/shock.

*Metabolisme og ernæring*

Ikke kendt: hyperkaliæmi, hypoglykæmi

*Nervesystemet*

Almindelig: svimmelhed, ortostatisk svimmelhed\*

Ikke kendt: vertigo, hovedpine

*Øre og labyrint*

Ikke kendt: tinnitus

*Hjerte*

Ikke almindelig: takykardi

*Vaskulære sygdomme*

Almindelig: ortostatisk hypotension\*

Ikke almindelig: rødme

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Ikke almindelig: hoste

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: kvalme/opkastning

Ikke almindelig: diarré, dyspepsi/halsbrand

Sjælden: intestinalt angioødem

Ikke kendt: dysgeusi

*Lever og galdeveje*

Ikke almindelig: gulsot

Ikke kendt: hepatitis, abnorm leverfunktion

*Hud og subkutane væv*

Ikke kendt: leukocytoklastisk vaskulitis

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Almindelig: muskoloskeletale smerter\*

Ikke kendt: artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasma-kreatinkinase), muskelkramper.

*Nyrer og urinveje*

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

*Det reproduktive system og mammae*

Ikke almindelig: seksuel dysfunktion

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig: træthed

Ikke almindelig: brystsmerter

Undersøgelser

Meget almindelig:

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

Almindelig:

Betydelige stigninger i plasma-creatinkinase blev observeret hyppigt (1,7 %) hos irbesartan-behandlede patienter. Ingen af disse stigninger var forbundet med identificérbare kliniske muskelskeletale. A decrease in haemoglobin, which was not clinically significant, has been observed in 1.7% (i.e common) of hypertensive patients with advanced diabetic renal disease treated with irbesartan.

 Der er observeret et fald i hæmoglobin\*, der ikke var klinisk signifikant, hos 1,7 % af de hypertensive patienter med fremskreden diabetisk nyresygdom behandlet med irbesartan.

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Erfaringer fra voksne eksponeret for doser op til 900 mg/dag i 8 uger viste ingen toksicitet. De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi kan måske også forekomme efter overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Irbesartan Accord. Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Medicinsk kul kan være nyttigt til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister, almindelige.

ATC-kode: C09C A04.

**Virkningsmekanisme:** Irbesartan er en potent, oral aktiv, selektiv angiotensin II-receptor (type AT1) antagonist. Stoffet formodes at blokere alle virkninger af angiotensin II medieret af AT1-receptoren, uanset angiotensin II-syntesens kilde eller rute. Angiotensin-II (AT1) receptorernes selektive antagonisme resulterer i en forhøjelse af plasma-renin-niveauerne og angiotensin II-niveauerne og i fald i aldosteron-koncentrationerne i plasma. Serum-kalium-niveauerne påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene i de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym, der genererer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartans aktivitet kræver ingen metabolisk aktivering.

Klinisk virkning:

### Hypertension

Irbesartan sænker blodtrykket med en minimal ændring af pulsen. Sænkning af blodtrykket er dosisrelateret ved daglige éngangsdoser med tendens til udjævning ved doser over 300 mg. Doser på 150-300 mg én gang daglig sænker liggende eller siddende blodtryk i minimumpunktet (dvs. 24 timer efter dosering) med i gennemsnit 8-13/5-8 mmHg (systolisk/diastolisk) mere end ved placebo.

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

Irbesartan Accords blodtrykssænkende virkning er tydelig inden for 1-2 uger, og den maksimale effekt optræder 4-6 uger efter behandlingsstart. De antihypertensive virkninger opretholdes under langtidsbehandling. Efter behandlingsophør vender blodtrykket gradvist tilbage til baseline. Der er ikke observeret rebound-hypertension.

De blodtrykssænkende virkninger af irbesartan og diuretika af thiazid-typen er additive. Hos patienter, der ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med irbesartan alene, resulterer tilføjelse af en lille dosis hydrochlorthiazid (12,5 mg) til irbesartan én gang dagligt i en yderligere placebo-korrigeret blodtryksreduktion på i gennemsnit 7-10/3-6 mm Hg (systolisk/diastolisk).

Virkningen af Irbesartan Accord er ikke påvirket af alder eller køn. Som ved andre lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-systemet, responderer sorte hypertensive patienter betydeligt dårligere på irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lille dosis hydrochlorthiazid (f.eks. 12,5 mg daglig) nærmer den antihypertensive respons hos sorte sig den, som ses hos hvide.

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

Pædiatrisk population

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

Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom

Studiet Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyreinsufficiens og udtalt proteinuri. IDNT var et dobbelt-blindt, kontrolleret morbiditets- og mortalitetsstudie, hvor irbesartan, amlodipin og placebo sammenlignedes. Hos 1715 hypertensive patienter med type 2-diabetes, proteinuri ≥ 900 mg/dag og serumkreatininværdier fra 1,0-3,0 mg/dl, undersøgtes langtidseffekterne (median 2,6 år) ved irbesartan med henblik på progression af nyresygdom og total mortalitet. Patienterne blev titreret fra 75 mg til en vedligeholdelsesdosis på 300 mg irbesartan, fra 2,5 mg til 10 mg amlodipin eller placebo alt efter tolerance. I alle behandlingsgrupper fik patienterne typisk mellem 2 og 4 antihypertensive stoffer (f.eks. diuretikum, betablokkere, alfablokkere) for at opnå en foruddefineret blodtryksmål på ≤ 135/85 mmHg eller en reduktion på 10 mmHg i systolisk tryk, hvis baseline var > 160 mmHg. Tres procent (60 %) af patienterne i placebogruppen nåede denne blodtryksværdi, mens tallet var henholdsvis 76 % og 78 % i irbesartan- og amlodipingrupperne. Irbesartan reducerede signifikant den relative risiko i det kombinerede primære endpoint med fordobling af serum-kreatinin, slutstadium af nyresygdom (ESRD) eller totalmortalitet. Ca. 33 % af patienterne i irbesartan gruppen nåede det primære kombinerede nyreendpoint sammenlignet med henholdsvis 39 % og 41 % i placebo- og amlodipin-gruppen [(20 % relativ risikoreduktion versus placebo (p=0,024) og 23 % relativ risikoreduktion sammenlignet med amlodipin (p=0,006)]. Da de individuelle komponenter af det primære endpoint blev analyseret, blev der ikke observeret nogen effekt ved total mortalitet, mens der observeredes en positiv tendens i reduktionen i ESRD og en signifikant reduktion i fordoblingen af serum-kreatinin.

Undergrupper opdelt efter køn, race, alder, varighed af diabetes, baseline-blodtryk, serum-kreatinin, og udskillelseshastighed af albumin blev undersøgt for behandlingseffekt. I undergrupper bestående af kvinder og sorte patienter, henholdsvis 32 % og 26 % af den samlede forsøgspopulation, var der ikke evidens for nyrefordel, selv om konfidensintervallerne ikke udelukker det. Hvad angår det sekundære endpoint af fatale og ikke-fatale kardiovaskulære hændelser var der ingen forskel blandt de tre grupper i den overordnede population, selv om der sås en forøget hyppighed af ikke-fatalt MI hos kvinder og et fald i hyppighed af ikke-fatalt MI hos mænd i irbesartan-gruppen versus det placebo-baserede regimen. Alligevel Der sås øget forekomst af ikke-fatalt MI og slagtilfælde hos kvinder i det irbesartan-baserede regimen versus det amlodipin-baserede regimen, mens hyppigheden af hospitalsindlæggelse på grund af hjertefejl var reduceret i den samlede population. Det er dog ikke fundet nogen entydig forklaring på disse fund hos kvinder.

Studiet “Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2-diabetes Mellitus” (IRMA 2) viser, at irbesartan 300 mg forsinker progression til udtalt proteinuri hos patienter med mikroalbuminuri. IRMA 2 var et placebo-kontrolleret dobbelt-blindt morbiditetsstudie med 590 patienter med type 2-diabetes, mikroalbuminuri (30-300 mg/dag) og normal nyrefunktion (serum-kreatinin ≤ 1,5 mg/dl hos mænd og < 1,1 mg/dl hos kvinder). Studiet undersøgte langtidsvirkningerne (2 år) af irbesartan-tabletter med henblik på progression til klinsik (udtalt) proteinuri (urinalbumin udskillelsesrate (UAER) > 300 mg/dag, og en stigning i UAER på mindst 30 % i forhold til baseline). Det foruddefinerede blodtryksmål var ≤ 135/85 mmHg. Yderligere antihypertensive stoffer (eksklusive ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og dihydropyridin-calciumblokkere) blev tilføjet efter behov for at nå blodtryksmålet. De opnåede blodtryk var på samme niveau i alle behandlingsgrupper, dog var der færre patienter i irbesartan-gruppen 300 mg-gruppen (5,2 %) som nåede endepunktet klinisk proteinuri sammenlignet med placebo-gruppen (14,9 %) og den irbesartan-gruppe, som fik 150 mg (9,7 %), hvilket viste en relativ risikoreduktion på 70 % versus placebo (p= 0,0004) ved den højere dosis. Der sås ikke efterfølgende forbedringer i den glomulære filtrationshastighed (GFR) under behandlingen de første 3 måneder. Forsinkelse af progression til klinisk proteinuri var tydelig allerede efter 3 måneder og varede ved gennem hele 2 års-perioden. Regression til normo albuminuri (< 30 mg/dag) forekom hyppigere i den gruppe, som fik irbesartan 300 mg (34 %), end i placebogruppen (21 %).

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Fordeling

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

Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af 14C-irbesartan kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan. Irbesartan omdannes i leveren via glucuronid (ca. 6 %). In vitro-studier viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har ubetydelig effekt.

Linearitet/non-linearitet

Irbesartan udviser lineær og dosisproportional farmakokinetik i dosisintervallet 10-600 mg. Der blev observeret en mindre end proportional øgning af oral absorption ved doser over 600 mg (to gange den maksimale anbefalede dosis). Mekanismen bag dette er ukendt. Spidskoncentrationen i plasma opnås 1,5-2 timer efter oral administration. Total krops- og nyre-clearance er henholdsvis 157-176 og 3-3,5 ml/min. Den terminale halveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state-plasmakoncentrationen nås i løbet af 3 dage efter påbegyndelse af et behandlingsregimen med én dosis en gang dagligt. Der er observeret en begrænset akkumulering af irbesartan (< 20 %) i plasma efter gentagne doseringer én gang dagligt. I en undersøgelse af kvindelige, hypertensive patienter blev der observeret noget højere koncentrationer af irbesartan i plasma. Der var dog ingen forskel på halveringstid og akkumulering. Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og Cmax-værdier var også noget større hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid blev dog ikke ændret signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer.

Efter enten oral eller intravenøs administration af 14C-irbesartan genfindes ca. 20 % af radioaktiviteten i urinen og resten i fæces. Mindre end 2 % af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

Pædiatrisk population

Irbesartans farmakokinetik blev evalueret hos 23 hypertensive børn efter administration af enkeltdoser og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) op til doser på maksimalt 150 mg daglig i 4 uger. Af de 23 børn var 21 evaluerbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at Cmax, AUC og clearance var sammenlignelig med det, der er observeret hos voksne behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der blev observeret en begrænset akkumulering af irbesartan (18 %) i plasma efter gentagen dosering én gang daglig.

Nedsat nyrefunktion: Hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter i hæmodialyse er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke ændret væsentligt. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion: Hos patienter med mild til moderat cirrose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke ændret væsentligt. Der er ikke foretaget undersøgelser af patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der var ikke tegn på abnorm systemisk toksicitet eller målorgan-toksicitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhedsstudier forårsagede høje doser af irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos rotter og ≥ 100 mg/kg/dag hos marekatte) et fald i parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (såsom interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli og øgede koncentrationer i plasma af urinstof og kreatinin), og dette betragtes som en sekundær effekt af lægemidlets hypotensive virkning, der medførte nedsat renal perfusion. Desuden inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos marekatte ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som værende forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at være relevant.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

Fertilitet og reproduktiv formåen var ikke påvirket i undersøgelser af han- og hunrotter, selv ikke ved orale doseringer af irbesartan, der forårsagede nogen parental toksicitet (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet ved den højeste dosrering. Der blev ikke observeret nogen signifikante virkninger på antal af corpora lutea, implantationer eller levende fostre. Irbesartan havde ingen indvirkning på overlevelse, udvikling eller reproduktion hos afkom. Dyreundersøgelser indikerer, at det radiomærkede irbesartan detekteres hos rotte- og kaninfostre. Irbesartan udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske virkninger (øget nyrebækken-kavitation, hydroureter eller subkutant ødem) hos rottefostre. De toksiske virkninger forsvandt efter fødslen. Hos kaniner sås abort eller tidlig resorption ved doser, der forårsagede betydelig maternel toksicitet, inklusive mortalitet. Der blev ikke observeret teratogen effekt hos rotter eller kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Tabletkerne**

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium (E468)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Hypromellose E5 (E464)

Kolloid vandfri silica (E551)

Magnesiumstearat (E572)

**Filmovertræk**

Hypromellose E5 (E464)

Macrogol 400

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder** Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

8 tabletter i PVC-PVDC/ALU-blister-pakning.

14 tabletter i PVC-PVDC/ALU-blister-pakning.

28 tabletter i PVC-PVDC/ALU-blister-pakning.

30 tabletter i PVC-PVDC/ALU-blister-pakning.

56 tabletter i PVC-PVDC/ALU-blister-pakning.

64 tabletter i PVC-PVDC/ALU-blister-pakning.

90 tabletter i PVC-PVDC/ALU-blister-pakning.

98 tabletter i PVC-PVDC/ALU-blister-pakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 150 mg: 50364
300 mg: 50365

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**1. april 2025