 1. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Irbesartan ”Jubilant”, filmovertrukne tabletter**

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

 28281

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Irbesartan ”Jubilant”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet 150 mg indeholder 150 mg irbesartan.

Hver filmovertrukket tablet 300 mg indeholder 300 mg irbesartan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

64 mg laktose monohydrat pr. filmovertrukket tablet (for 150 mg filmovertrukket tablet).

128 mg laktose monohydrat pr. filmovertrukket tablet (for 300 mg filmovertrukket tablet).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Irbesartan “Jubilant” 150 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til off-white, ovale, filmovertrukne tabletter på 13,7 mm med et "**J**" præget på den ene side og "**150**" på den anden side.

Irbesartan “Jubilant” 300 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til off-white, ovale, filmovertrukne tabletter på 17,3 mm med et "**J**" præget på den ene side og "**300**" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Irbesartan ”Jubilant” er indiceret til voksne til behandling af essentiel hypertension.

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

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

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

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

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

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

Specielle patientgrupper

*Nyrefunktionsnedsættelse***:**

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

*Leverfunktionsnedsættelse***:**

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

*Ældre personer***:**

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

*Pædiatrisk population:*

Irbesartan ”Jubilant”s sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke fastlagt.

De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig behandling med Irbesartan Jubilant og aliskiren-holdige lægemidler er kontraindiceret patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

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

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

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er evidens for, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsætternyrefunktionen (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS vedkombination 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 nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

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

Hypoglykæmi: Irbesartan Jubilant 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).

Hypoglykæmi: Irbesartan ”Jubilant” 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 ”Jubilant” frarådes (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

Hjælpestoffer:Irbesartan Jubilant tabletter indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Irbesartan Jubilant tabletter indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Diuretika og andre antihypertensive lægemidler:Andre antihypertensive lægemidler kan øge irbesartans hypotensive effekt. På trods af dette er Irbesartan ”Jubilant” uden risiko blevet administreret sammen med andre antihypertensive lægemidler som beta-blokkere, langtidsvirkende calcium-antagonister samt diuretika af thiazidtypen. En forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre hypovolæmi og risiko for hypotension, når behandling med Irbesartan ”Jubilant” påbegyndes (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

Som det er tilfældet med ACE-hæmmere, kan samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister og NSAID medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt samt øgning af serum-kalium. Det gælder især hos patienter, som i forvejen har dårlig nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed, når denne kombination anvendes, især hos de ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede. Det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen, efter 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:Irbesartans farmakokinetik er i kliniske forsøg ikke påvirket af hydrochlorthiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsageligt af CYP2C9 og i mindre udstrækning af glucuronidering. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration af irbesartan og warfarin, et lægemiddel som metaboliseres af CYP2C9.

Effekten af CYP2C9-induktorer, som fx rifampicin, på irbesartans farmakokinetik er ikke evalueret. Digoxins farmakokinetik blev ikke ændret ved samtidig administration af irbesartan.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning:

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

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

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

 Fertilitet:

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

**4.8 Bivirkninger**

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

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

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

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner:

Meget almindelig (≥ 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). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

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

Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Anæmi, trombocytopeni

*Immunsystemet:*

Ikke kendt: Overfølsomhedsreaktioner, fx. 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

Ikke kendt: Dysgeusia

*Lever og galdeveje:*

Ikke almindelig Gulsot

Ikke kendt: Hepatitis, abnorm leverfunktion

*Hud og subkutane væv:*

Ikke kendt: Leukocytoklastisk vaskulitis

*Knogler, led, muskler*

*og bindevæv:*

Almindelig: Muskuloskeletale smerter\*

Ikke kendt: Artralgi, myalgi (i nogle tilfælde forbundet med øgede niveauer af plasmakreatinkinase), 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 reak-*

*tioner på administrationsstedet:*

Almindelig: Voldsom træthed

Ikke almindelig: Brystsmerter

*Undersøgelser:*

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

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

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

Pædatrisk population:

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

 Erfaringerne med behandling af voksne, med doser op til 900 mg/dag i 8 uger, viste ingen toksicitet.

De mest sandsynlige tegn på overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Der kan også opstå bradykardi på grund af overdosering. Der foreligger ikke specifikke oplysninger om behandling af overdosering med Irbesartan ”Jubilant”. Patienten skal monitoreres tæt, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Foreslåede tiltag omfatter induktion af opkastning og/eller gastrisk udskylning. Medicinsk kul kan være nyttigt til behandling af overdosering. Irbesartan fjernes ikke ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**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 antages at blokere alle virkninger af angiotensin-II, som bliver medieret af AT1 receptoren, uafhængigt af angiotensin-II-syntesens kilde eller rute. Den selektive antagonisme mod angiotensin-II (AT1) receptorerne resulterer i en forhøjelse af plasma-renin- og angiotensin-II niveauerne og i nedsat aldosteron i plasma. Serum-kalium påvirkes ikke nævneværdigt, når irbesartan administreres alene ved de anbefalede doser. Irbesartan hæmmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som producerer angiotensin-II og også nedbryder bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan kræver ingen metabolisk aktivering for at blive aktivt.

Klinisk effekt:

Hypertension

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

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

Irbesartan ”Jubilant”s blodtrykssænkende effekt er tydelig i løbet af 1-2 uger, og den maksimale effekt viser sig 4-6 uger efter behandlingsstart. Den antihypertensive virkning opretholdes ved langtidsbehandling.

Efter ophør med behandling ændrer blodtrykket sig gradvist til baseline. Der er ikke observeret rebound- hypertension.

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

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

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

Pædiatrisk population

Reduktion af blodtryk med 0,5 mg/kg (lav), 1,5 mg/kg (middel) og 4,5 mg/kg (høj) mål-titrerede doser af irbesartan evalueredes, over en periode på 3 uger, hos 318 børn og unge eller børn med hypertension eller i risiko for at udvikle hypertension (diabetes, familiær disposition for hypertension) i aldersgruppen 6 til 16 år. Efter de 3 uger var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i det primære effektvariabel, dalniveau af systolisk blodtryk (SeSBP), 11,7 mmHg (lav dosis), 9,3 mmHg (middel dosis), 13,2 mmHg (høj dosis). Der var ingen åbenlyse forskelle mellem disse doser. Den justerede gennemsnitlige ændring i dalniveau af diastolisk blodtryk i siddende stilling (SeDBP) var som følger:

3,8 mmHg (lav dosis), 3,2 mmHg (middel dosis), 5,6 mmHg (høj dosis). I en efterfølgende 2-ugers periode, hvor patienterne gen-randomiseredes til aktiv behandling eller placebo, havde de patienter der fik placebo stigninger på 2,4 og 2,0 mmHg i SeSBP og SeDBP sammenlignet med henholdsvis +0,1 og -0,3 mmHg ændringer hos de patienter der modtog behandling med irbesartan uanset dosis (se pkt. 4.2).

Hypertensive patienter med type 2-diabetisk nyresygdom

IDNT studiet (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) har vist, at irbesartan nedsætter progression af nyresygdom hos patienter med kronisk nyre insufficiens og klinisk proteinuri. IDNT var et kontrolleret dobbelt-blindt morbiditets- og mortalitetsstudie, som sammenlignede Irbesartan ”Jubilant”, amlodipin og placebo.

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

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

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

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

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt samtidig brug af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin-II-receptorblokker

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

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

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

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

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 96% med ubetydelig binding til cellulære blodkomponenter.

Fordelingsvolumenet er 53-93 liter.

Biotransformation

Efter oral eller intravenøs administration af 14C irbesartan, kan 80-85% af den cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uomdannet irbesartan.

Irbesartan omdannes i leveren ved konjugering som glucuronid og ved oxidation. Den vigtigste cirkulerende metabolit er glucuronidet af irbesartan (ca. 6%). *In vitro-*undersøgelser viser, at irbesartan primært oxideres af cytokrom P450 enzymet CYP2C9. Isoenzym CYP3A4 har kun ubetydelig effekt.

Linearitet/non-linearitet

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

Dosisjustering er ikke nødvendig hos kvindelige patienter. Irbesartan AUC- og Cmax -værdier var også noget højere hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (18-40 år). Den terminale halveringstid ændredes dog ikke signifikant. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

 Elimination

Irbesartan og dets metabolitter udskilles gennem både galde og nyrer. Efter enten oral eller intravenøs administration af 14C irbesartan, genfindes ca. 20% radioaktivitet i urinen og resten i afføringen.

Mindre end 2% af dosis udskilles uomdannet i urinen som irbesartan.

Pædiatrisk population

Farmakokinetik af irbesartan evalueredes hos 23 hypertensive børn efter administration af enkeltdosis irbesartan og gentagne doser irbesartan (2 mg/kg) i doser på op til maksimalt 150 mg dagligt i 4 uger.

Af de 23 børn var 21 evaluérbare med hensyn til farmakokinetisk sammenligning med voksne (12 børn over 12 år, 9 børn mellem 6 og 12 år). Resultaterne viste, at Cmax, AUC og clearance var sammenlignelig med det hos voksne der er blevet behandlet med 150 mg irbesartan daglig. Der sås begrænset akkumulering af irbesartan (18%) i plasma ved gentagen dosering 1 gang daglig til børn.

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

Nedsat leverfunktion*:* Irbesartans farmakokinetiske parametre ændres ikke væsentligt hos patienter med mild/moderat cirrose.

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

**5.3 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) en reduktion af røde blodlegeme-parametre (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit). Ved meget høje doser (≥ 500 mg/kg/dag) inducerede irbesartan degenerative ændringer i nyren hos rotter og marekatte (så som interstitiel nefritis, tubulær udvidelse, basofile tubuli, øget plasmakoncentration af urinstof og kreatinin). Dette betragtes som værende en sekundær effekt af stoffets hypotensive virkning, som medførte nedsat renal perfusion. Herudover inducerede irbesartan hyperplasi/hypertrofi af de juxtaglomerulære celler (hos rotte ved ≥ 90 mg/kg/dag, hos marekatte ved ≥ 10 mg/kg/dag). Alle disse ændringer betragtedes som forårsaget af irbesartans farmakologiske virkning. Ved terapeutiske doser af irbesartan hos mennesker synes hyperplasi/hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler ikke at have nogen relevans.

Der var ingen tegn på mutagenecitet, clastogenecitet eller karcinogenecitet.

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Kolloid vandfri kiselsyre (E551)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Hypromellose (E464)

Prægelatineret stivelse

Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/ aluminiumsblisterpakning.

28, 56, 84 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Jubilant Pharmaceuticals nv

Axxes Business Park

Guldensporenpark 22 – Block C

9820 Merelbeke

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 150 mg: 50413

300 mg: 50414

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. oktober 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 1. oktober 2025