

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irbesartan Viatris 75 mg tabletten
Irbesartan Viatris 150 mg tabletten
Irbesartan Viatris 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Irbesartan 75 mg tabletten:
Elk tablet bevat 75 mg irbesartan

Hulpstof met bekend effect:
30,0 mg lactosemonohydraat per tablet

Irbesartan 150 mg tabletten:
Elk tablet bevat 150 mg irbesartan

Hulpstof met bekend effect:
60,0 mg lactosemonohydraat per tablet

Irbesartan 300 mg tabletten :
Elk tablet bevat 300 mg irbesartan

Hulpstof met bekend effect:
120,0 mg lactosemonohydraat per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

75 mg: ronde, witte tot gebroken witte, biconvexe tablet met schuine rand, bedrukt met "M" aan één kant en "IN1" aan de andere kant.

150 mg: ronde, witte tot gebroken witte, biconvexe tablet met schuine rand, bedrukt met "M" aan één kant en "IN2" aan de andere kant.

300 mg: ovale, witte tot gebroken witte, biconvexe tablet met schuine rand, bedrukt met "M" aan één kant en "IN3" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Irbesartan Viatris is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van essentiële hypertensie.

Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van nierlijden bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes mellitus als onderdeel van een bloeddrukverlagende medicamenteuze behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke aanbevolen start- en onderhoudsdosering is 150 mg eenmaal per dag.

Irbesartan Viatris in een dosering van 150 mg eenmaal per dag geeft doorgaans een betere 24 uursbloeddrukcontrole dan 75 mg. Een startdosering van 75 mg kan echter worden overwogen, vooral bij hemodialysepatiënten en bejaarden ouder dan 75 jaar.

Bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met 150 mg eenmaal per dag, kan de dosering van irbesartan worden verhoogd tot 300 mg of kunnen andere antihypertensiva worden toegevoegd (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Met name is aangetoond dat toevoeging van een diureticum zoals hydrochloorthiazide een additief effect heeft met irbesartan (zie rubriek 4.5).

Bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie moet de behandeling worden gestart met 150 mg irbesartan eenmaal per dag en moet de dosering worden verhoogd tot 300 mg eenmaal per dag, de voorkeursorhoudsdosering voor de behandeling van nierziekte.

De gunstige renale effecten van Irbesartan Viatris bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie zijn aangetoond in studies waarin irbesartan naar behoefte samen met andere antihypertensiva werd gebruikt om de streefbloeddruk te bereiken (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Specifieke patiënten

Nierinsufficiëntie:

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Een lagere startdosering (75 mg) moet worden overwogen bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie:

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Oudere mensen:

Hoewel moet worden overwogen om de behandeling te starten met 75 mg bij patiënten ouder dan 75 jaar, is een aanpassing van de dosering gewoonlijk niet noodzakelijk bij oudere mensen.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van irbesartan bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Irbesartan Viatris kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van Irbesartan Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Depletie van het intravasculaire volume

Vooraf na de eerste dosis kan symptomatische hypotensie optreden bij patiënten die in volume- en/of natriumdepletie zijn als gevolg van een intensieve behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen moeten worden gecorrigeerd voor de toediening van Irbesartan Viatris.

Renovasculaire hypertensie

Er is een hoger risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de slagader van een enkele functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Hoewel dat niet is gedocumenteerd met Irbesartan Viatris, is een soortgelijk effect te verwachten met angiotensine II-receptorantagonisten.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Als Irbesartan Viatris wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt een periodieke monitoring van de serumspiegels van kalium en creatinine aanbevolen. Er is geen ervaring met toediening van irbesartan bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Hypertensieve patiënten met type 2-diabetes en nierziekte

In een analyse die werd uitgevoerd in de studie bij patiënten met een gevorderde nierziekte, bleken de effecten van irbesartan op renale en cardiovasculaire evenementen niet gelijkmatig in alle subgroepen. De effecten leken vooral minder gunstig bij vrouwen en niet-blanken (zie rubriek 5.1).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Hyperkaliëmie

Net zoals met andere geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan hyperkaliëmie optreden bij behandeling met Irbesartan Viatris, vooral in geval van nierinsufficiëntie, duidelijke proteïnurie door diabetische nefropathie en/of hartfalen. Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette monitoring van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hypoglycemie

Irbesartan Viatris kan hypoglycemie veroorzaken, vooral bij diabetespatiënten. Bij patiënten die worden behandeld met insuline of antidiabetica moet een geschikte monitoring van de bloedglucosespiegel worden overwogen; indien geïndiceerd kan een dosisaanpassing van insuline of antidiabetica nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en Irbesartan Viatris wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5)

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Net zoals met andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een aorta- of mitraalklepstenose of een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen over het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van Irbesartan Viatris niet aanbevolen.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, [waaronder irbesartan] (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van irbesartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Algemeen

Bij patiënten van wie de vaattonus en de nierfunctie vooral afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nierziekte waaronder een nierarteriestenose), kan een behandeling met remmers van het angiotensineconversie-enzym of angiotensine II-receptorantagonisten, die invloed uitoefenen op dat systeem, acute hypotensie, azotemie, oligurie en zelden acute nierinsufficiëntie veroorzaken (zie rubriek 4.5). Net zoals met alle antihypertensiva kan een te sterke daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemisch hartlijden of ischemisch cardiovasculair lijden een myocardinfarct of cerebrovasculair accident veroorzaken.

Net zoals wordt gezien met remmers van het angiotensineconverterende enzym, lijken irbesartan en andere angiotensine-II-receptorantagonisten de bloeddruk minder goed te verlagen bij zwarten dan bij andere mensen, mogelijk door de hogere prevalentie van lagereninetstanden bij de zwarte hypertensieve populatie (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten (sartanen) mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een verdere behandeling met sartanen essentieel wordt geacht, moeten

patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een alternatieve bloeddrukverlagende behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met sartanen onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart indien nodig (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pediatrische patiënten

Irbesartan werd onderzocht in pediatriese populaties van 6 tot 16 jaar oud, maar de huidige gegevens volstaan niet om een uitbreiding van het gebruik bij kinderen te ondersteunen tot er verdere gegevens beschikbaar zijn (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2).

Lactose

Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, total-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica en andere antihypertensiva:

Andere antihypertensiva kunnen de bloeddrukverlagende effecten van irbesartan verhogen, maar irbesartan werd zonder problemen samen toegediend met andere antihypertensiva zoals bètablokkers, langwerkende calciumantagonisten en thiazidediuretica. Een vroegere behandeling met diuretica in hoge dosering kan resulteren in volumedepletie en een risico op hypotensie bij het starten van een behandeling met Irbesartan Viatrix (zie rubriek 4.4).

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Producten die aliskiren bevatten:

De combinatie van Irbesartan Viatrix met geneesmiddelen die aliskiren bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of matige tot ernstige nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min./1,73 m²) en wordt bij andere patiënten niet aanbevolen.

Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica:

Op grond van ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het renine-angiotensinesysteem, kan concomitant gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudend vervangingszout en andere geneesmiddelen die het serumkaliumgehalte kunnen verhogen (bv. heparine), leiden tot een stijging van het serumkalium. De combinatie wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Lithium:

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentratie en de toxiciteit werd gerapporteerd bij concomitante toediening van lithium en remmers van het angiotensineconversie-enzym. Tot nog toe werden soortgelijke effecten zeer zelden gerapporteerd met irbesartan. Daarom wordt die

combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen:

Als angiotensine II-receptorantagonisten samen worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/d) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensieve effect worden afgezwakt.

Net zoals met ACE-remmers, kan concomitant gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten en NSAID's het risico verhogen op achteruitgang van de nierfunctie met inbegrip van acute nierinsufficiëntie en tot een stijging van het serumkalium, vooral bij patiënten die voordien al een verminderde nierfunctie hadden. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten goed worden gehydrateerd en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

Repaglinide

Irbesartan kan OATP1B1 remmen. In een klinische studie werd gemeld dat irbesartan de C_{max} en AUC van repaglinide (substraat van OATP1B1) respectievelijk 1,8-voudig en 1,3-voudig verhoogde wanneer het 1 uur vóór repaglinide werd toegediend. In een ander onderzoek werd geen relevante farmacokinetische interactie gemeld bij gelijktijdige toediening van de twee geneesmiddelen. Daarom kan een dosisaanpassing van een antidiabetische behandeling zoals repaglinide nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Aanvullende informatie over interacties met irbesartan:

In klinische studies werd de farmacokinetiek van irbesartan niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. Irbesartan wordt vooral gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door conjugatie met glucuronzuur. Er werden geen significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van irbesartan en warfarine, een geneesmiddel dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9. De effecten van CYP2C9-inductoren zoals rifampicine op de farmacokinetiek van irbesartan werden niet onderzocht. De farmacokinetiek van digoxine veranderde niet bij gelijktijdige toediening van irbesartan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van sartanen wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van sartanen is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen), kunnen er soortgelijke risico's zijn met deze klasse van geneesmiddelen. Tenzij een verdere behandeling met sartanen essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een alternatieve bloeddrukverlagende behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met sartanen

onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan sartanen tijdens het tweede en het derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt. (Zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling aan sartanen vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van moeders die sartanen hebben ingenomen, moeten van dichtbij worden gevolgd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van irbesartan tijdens de periode van borstvoeding, wordt Irbesartan Viatrix niet aanbevolen en gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding, vooral bij het voeden van een pasgeborene of een premature zuigeling.

Het is niet bekend of irbesartan/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten blijkt dat irbesartan/metabolieten in melk worden uitgescheiden (voor meer informatie zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid:

Irbesartan had geen effect op de vruchtbaarheid van behandelde ratten en hun jongen tot de doseringen waarbij de eerste tekenen van toxiciteit voor de ouders optraden (zie rubriek 5.3)

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gezien zijn farmacodynamische eigenschappen is het weinig waarschijnlijk dat irbesartan daar invloed op heeft. Bij het rijden met een voertuig of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden tijdens behandeling.

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerde studies bij patiënten met hypertensie was er geen verschil in de totale incidentie van bijwerkingen tussen de groepen met irbesartan (56,2%) en de placebogroepen (56,5%). Stopzetting wegens een of andere klinische bijwerking of afwijking van de bloedwaarden was minder frequent bij de met irbesartan behandelde patiënten (3,3%) dan bij de patiënten die met een placebo werden behandeld (4,5%). De incidentie van bijwerkingen was niet gerelateerd aan de dosering (binnen de aanbevolen doseringsvork), het geslacht, de leeftijd, het ras of de duur van de behandeling.

Bij hypertensieve diabetespatiënten met microalbuminurie en een normale nierfunctie werden orthostatische duizeligheid en orthostatische hypotensie gerapporteerd bij 0,5% van de patiënten (d.w.z. soms), maar meer dan in de placebogroep.

De volgende tabel toont de bijwerkingen die werden gerapporteerd in placebogecontroleerde studies waarin 1.965 patiënten met hypertensie irbesartan hebben gekregen. De termen die worden aangeduid met een sterretje (*), verwijzen naar de bijwerkingen die ook werden

gerapporteerd bij > 2% van de diabetespatiënten met hypertensie, chronische nierinsufficiëntie en duidelijke proteïnurie en meer dan in de placebogroep.

De frequentie van de hieronder opgesomde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$);
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);
- Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$);
- Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$);
- Zeer zelden ($< 1/10000$);
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Extra bijwerkingen die werden gerapporteerd in de postmarketingervaring, worden ook opgesomd. Die bijwerkingen zijn afgeleid van spontane meldingen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: anemie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem, rash, uricaria, anafylactische reactie, anafylactische shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hyperkaliëmie, hypoglycemie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, orthostatische duizeligheid*

Niet bekend: vertigo, hoofdpijn

Evenwichts- en ooraandoeningen

Niet bekend: tinnitus

Hartaandoeningen

Soms: tachycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie*

Soms: flushing

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: hoesten

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: nausea/braken

Soms: diarree, dyspepsie/zuurbranden

Zelden: intestinaal angio-oedeem

Niet bekend: dysgeusie

Lever- en gelaandoeningen

Soms: geelzucht
Niet bekend: hepatitis, abnormale leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: leukocytoclastische vasculitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spier- en botpijn*
Niet bekend: gewrichtspijn, spierpijn (in sommige gevallen met een verhoogde plasmacreatinekinasespiegel), spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: een verminderde nierfunctie met inbegrip van gevallen van nierinsufficiëntie bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksuele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid
Soms: pijn in de borstkas

Onderzoeken

Zeer vaak: hyperkaliëmie* is vaker voorgekomen bij de diabetespatiënten die werden behandeld met irbesartan dan in de placebogroep. Bij hypertensieve diabetespatiënten met microalbuminurie en een normale nierfunctie trad hyperkaliëmie ($\geq 5,5$ mEq/l) op bij 29,4% van de patiënten in de irbesartan 300 mg-groep en bij 22% van de patiënten in de placebogroep. Bij hypertensieve diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie en duidelijke proteïnurie trad hyperkaliëmie ($\geq 5,5$ mEq/l) op bij 46,3% van de patiënten in de irbesartangroep en bij 26,3% van de patiënten in de placebogroep.
Vaak: er werd vaak (1,7%) een significante stijging van het plasmacreatinekinase waargenomen bij de patiënten die met irbesartan werden behandeld. Dat ging nooit gepaard met klinisch duidelijke spier- of botproblemen.

Bij 1,7% van de patiënten met hypertensie met een gevorderde diabetische nefropathie die werden behandeld met irbesartan, werd een daling van het hemoglobinegehalte* waargenomen, die evenwel niet klinisch significant was.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde studie bij 318 kinderen en adolescenten van 6 tot 16 jaar met hypertensie hebben zich tijdens de dubbelblinde fase van 3 weken volgende bijwerkingen voorgedaan: hoofdpijn (7,9%), hypotensie (2,2%), duizeligheid (1,9%) en hoest (0,9%). In de open periode van 26 weken van deze studie waren de frequentste laboratoriumafwijkingen een stijging van het creatinine (6,5%) en een verhoogd CK-gehalte bij 2% van de kinderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel

voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De ervaring bij volwassenen die werden blootgesteld aan doseringen tot 900 mg/dag gedurende 8 weken, heeft geen toxiciteit uitgewezen. De meest waarschijnlijke tekenen van een overdosering zullen allicht hypotensie en tachycardie zijn; ook zou bradycardie kunnen optreden bij een overdosering.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een overdosering met irbesartan. De patiënt moet van dichtbij worden gevolgd en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Aanbevolen maatregelen zijn braken opwekken en/of maagspoeling. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van een overdosering. Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-receptorantagonisten, enkelvoudig, ATC-code: C09CA04.

Werkingsmechanisme

Irbesartan is een krachtige, selectieve type AT₁-angiotensine II-receptorantagonist die actief is per os. Verwacht wordt dat irbesartan alle effecten van angiotensine II blokkeert die worden gemedieerd door de AT₁-receptor, ongeacht de bron of de wijze van synthese van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II (AT₁)-receptoren resulteert in een stijging van de plasmaconcentraties van renine en angiotensine II en een daling van de plasmaconcentratie van aldosteron. Het serumkaliumgehalte wordt niet significant beïnvloed door irbesartan alleen in de aanbevolen dosering. Irbesartan veroorzaakt geen remming van het ACE (kininase II), een enzym dat angiotensine II genereert en ook bradykinine afbreekt tot inactieve metabolieten.

Irbesartan vergt geen metabole activering om actief te zijn.

Klinische werkzaamheid

Hypertensie

Irbesartan verlaagt de bloeddruk met een minimale verandering van de hartfrequentie. De daling van de bloeddruk is dosisafhankelijk bij toediening eenmaal per dag met een tendens tot plateauvorming bij doseringen hoger dan 300 mg. Doseringen van 150-300 mg eenmaal per dag

verlagen de dalwaarde van de bloeddruk (d.w.z. 24 uur na toediening) in liggende of zittende houding met gemiddeld 8-13/5-8 mm Hg (systolisch/diastolisch) meer dan de bloeddrukdaling onder de placebo.

De maximale daling van de bloeddruk wordt verkregen binnen 3-6 uur na toediening en het bloeddrukverlagende effect houdt minstens 24 uur aan. Na 24 uur bedroeg de daling van de bloeddruk 60-70% van de overeenstemmende maximale diastolische en systolische respons met de aanbevolen doseringen. Toediening van 150 mg eenmaal per dag gaf een vergelijkbare dalbloeddruk en gemiddelde 24 uursrespons als toediening van dezelfde totale dosering in twee giften per dag.

Het bloeddrukverlagende effect van Irbesartan Viatris wordt duidelijk binnen 1-2 weken. Het maximale effect wordt bereikt 4-6 weken na de start van de behandeling. De antihypertensieve effecten worden gehandhaafd tijdens een langetermijnbehandeling. Na stopzetting van de behandeling stijgt de bloeddruk geleidelijk weer naar het beginniveau. Reboundhypertensie werd niet waargenomen.

De bloeddrukverlagende effecten van irbesartan en thiazidediuretica zijn additief. Bij patiënten die niet goed onder controle zijn met irbesartan alleen, resulteert toevoeging van een lage dosis hydrochloorthiazide (12,5 mg) aan irbesartan eenmaal per dag in een verdere daling van de dalbloeddruk met 7-10/3-6 mm Hg (systolisch/diastolisch), gecorrigeerd voor de placebo.

De doeltreffendheid van Irbesartan Viatris wordt niet beïnvloed door de leeftijd of het geslacht. Net zoals het geval is met andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, reageren zwarte patiënten met hypertensie duidelijk minder goed op irbesartan in monotherapie. Als irbesartan samen wordt toegediend met een lage dosis hydrochloorthiazide (bv. 12,5 mg per dag), benadert de antihypertensieve respons bij zwarte patiënten die bij blanke patiënten.

Er is geen klinisch belangrijk effect op het serumurinezuur of de urinaire urinezuursecretie.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

De daling van de bloeddruk met irbesartan 0,5 mg/kg (lage streefdosering), 1,5 mg/kg (gemiddelde streefdosering) en 4,5 mg/kg (hoge streefdosering) werd gedurende 3 weken geëvalueerd bij 318 kinderen en adolescenten van 6 tot 16 jaar met hypertensie of een risico op hypertensie (diabetes, familiale antecedenten van hypertensie). Op het einde van de drie weken bedroeg de gemiddelde daling van de dalwaarde van de systolische bloeddruk in zittende houding (ZiSBD), het primaire eindpunt, 11,7 mmHg (lage dosering), 9,3 mmHg (gemiddelde dosering) en 13,2 mmHg (hoge dosering). Er werd geen significant verschil gezien tussen die doseringen. De gecorrigeerde gemiddelde daling van de dalwaarde van de diastolische bloeddruk in zittende houding (ZiDBD) was als volgt: 3,8 mmHg (lage dosering), 3,2 mmHg (gemiddelde dosering) en 5,6 mmHg (hoge dosering). Tijdens de daaropvolgende twee weken werden de patiënten opnieuw gerandomiseerd naar hetzij het werkzame bestanddeel hetzij een placebo. Tijdens die periode steeg de ZiSBD bij de patiënten in de placebogroep met 2,4 mmHg en de ZiDBD met 2,0 mmHg; bij de patiënten die irbesartan kregen, was die verandering respectievelijk +0,1 en -0,3 mmHg (zie rubriek 4.2).

Hypertensie en type 2-diabetes met nierziekte

In de "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" werd aangetoond dat irbesartan de progressie van de nierziekte bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en duidelijke proteïnurie vertraagt. De IDNT-studie was een dubbelblinde, gecontroleerde, vergelijkende morbiditeits-en-mortaliteitsstudie die werd uitgevoerd met irbesartan, amlodipine en een placebo. De langetermijneffecten (gemiddeld 2,6 jaar) van irbesartan op de progressie van het nierlijden en de totale mortaliteit werden onderzocht bij 1715 patiënten met hypertensie, type 2-diabetes, proteïnurie \geq 900 mg/dag en een serumcreatinine van 1,0-3,0 mg/dl. De dosering van irbesartan werd verhoogd van 75 mg tot een onderhoudsdosering van 300 mg en die van amlodipine van 2,5 tot een onderhoudsdosering van 10 mg indien verdragen; de derde groep kreeg een placebo.

In alle behandelingsgroepen kregen de patiënten typisch 2 tot 4 antihypertensiva (bv. diuretica, bètablokkers, alfablokkers) om te komen tot een vooraf gespecificeerde streefbloeddruk van \leq 135/85 mmHg of een daling van de systolische bloeddruk met 10 mmHg als de initiële bloeddruk $>$ 160 mmHg was. Zestig procent (60%) van de patiënten in de placebogroep bereikte de streefbloeddruk, in de irbesartangroep was dat 76% en in de amlodipinegroep 78%. Irbesartan verlaagde significant het relatieve risico op het primaire samengestelde eindpunt van verdubbeling van het serumcreatinine, terminale nierinsufficiëntie (ESRD) en totale mortaliteit. Ongeveer 33% van de patiënten in de irbesartangroep bereikte het primaire renale samengestelde eindpunt versus 39% van de patiënten in de placebogroep en 41% van de patiënten in de amlodipinegroep [daling van het relatieve risico met 20% in vergelijking met de placebo ($p = 0,024$) en met 23% in vergelijking met amlodipine ($p = 0,006$)]. Bij analyse van de individuele componenten van het primaire eindpunt werd geen effect op de totale mortaliteit

waargenomen, maar er wel een positieve trend qua geringere evolutie naar ESRD en een significante daling van de incidentie van verdubbeling van het serumcreatinine.

Het effect van de behandeling werd ook geanalyseerd in subgroepen volgens het geslacht, het ras, de leeftijd, de duur van de diabetes, de initiële bloeddruk, het serumcreatinine en de albumine-excretie. Bij vrouwen en zwarten (respectievelijk 32% en 26% van de totale studiepopulatie) konden geen gunstige effecten op de nieren worden aangetoond, maar het betrouwbaarheidsinterval sloot die ook niet uit. Wat het secundaire eindpunt betreft van fatale en niet-fatale cardiovasculaire evenementen, werd er geen verschil tussen de drie groepen gezien in de totale populatie. Er werd wel een hogere incidentie van niet-fataal MI waargenomen bij vrouwen en een lagere incidentie van niet-fataal MI bij mannen in de irbesartangroep in vergelijking met de placebogroep. De incidentie van niet-fataal MI en CVA was hoger bij de vrouwen in de irbesartangroep dan bij vrouwen in de amlodipinegroep. De frequentie van ziekenhuisopname wegens hartfalen daalde in de totale populatie. Er kon echter geen goede verklaring voor die bevindingen bij vrouwen worden gegeven.

In de IRMA 2-studie ("Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus") werd aangetoond dat irbesartan 300 mg de progressie naar duidelijke proteïnurie vertraagt bij patiënten met microalbuminurie. IRMA 2 was een placebogecontroleerde, dubbelblinde morbiditeitsstudie die werd uitgevoerd bij 590 patiënten met type 2-diabetes, microalbuminurie (30-300 mg/dag) en een normale nierfunctie (serumcreatinine \leq 1,5 mg/dl bij mannen en $<$ 1,1 mg/dl bij vrouwen). In de studie werden de langetermijneffecten (2 jaar) onderzocht van Irbesartan Viatris op de progressie naar klinische (manifeste) proteïnurie (albuminurie $>$ 300 mg/d en een stijging van de albuminurie met minstens 30% ten opzichte van de beginwaarde). De vooraf gespecificeerde streefbloeddruk was \leq 135/85 mmHg. Extra antihypertensiva (met uitsluiting van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en dihydropyridinecalciumantagonisten) werden toegevoegd indien dat nodig was om de streefbloeddruk te bereiken. In alle behandelingsgroepen werd een vergelijkbare bloeddruk verkregen, maar het aantal patiënten dat het eindpunt van duidelijke proteïnurie bereikte, was lager in de irbesartan 300 mg-groep (5,2%) dan in de placebogroep (14,9%) en de irbesartan 150 mg-groep (9,7%). Met de hogere dosering daalde het relatieve risico met 70% in vergelijking met de placebo ($p = 0,0004$). Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling werd geen begeleidende verbetering van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) waargenomen. De vertraging van de progressie tot klinische proteïnurie werd al duidelijk na drie maanden en hield aan tijdens de periode van 2 jaar. Regressie naar normoalbuminurie ($<$ 30 mg/dag) werd vaker gezien in de Irbesartan Viatris 300 mg-groep (34%) dan in de placebogroep (21%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt irbesartan goed geabsorbeerd: in studies van de absolute biologische beschikbaarheid werden waarden gemeten van ongeveer 60-80%. Concomitante voedselinname heeft geen significante invloed op de biologische beschikbaarheid van irbesartan. De piekplasmaconcentraties worden bereikt 1,5 - 2 uur na orale toediening. De plasmaconcentraties in evenwichtstoestand worden bereikt binnen 3 dagen na het starten van een behandeling met één toediening per dag.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 96%, met verwaarloosbare binding aan cellulaire bloedcomponenten. Het distributievolume is 53 - 93 liter. Beperkte accumulatie van irbesartan ($<$

20%) wordt waargenomen in het plasma bij herhaalde toediening eenmaal per dag. Na orale of intraveneuze toediening van ^{14}C irbesartan is 80-85% van de radioactiviteit in het plasma toe te schrijven aan onveranderd irbesartan.

Biotransformatie

Irbesartan wordt in de lever gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur en oxidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is irbesartanglucuronide (ongeveer 6%). In in-vitrostudies werd aangetoond dat irbesartan vooral wordt geoxideerd door het cytochroom P450-enzym CYP2C9; het effect van het iso-enzym CYP3A4 is verwaarloosbaar.

Eliminatie

Irbesartan en zijn metabolieten worden geëlimineerd via de gal en de nieren. Na orale of i.v. toediening van ^{14}C -irbesartan wordt ongeveer 20% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en de rest in de feces. Minder dan 2% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als onveranderd irbesartan. De totale lichaamsklaring was 157-176 ml/min en de renale klaring 3-3,5 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van irbesartan is 11 - 15 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Irbesartan vertoont een lineaire en dosisafhankelijke farmacokinetiek binnen de doseringsvork van 10 tot 600 mg. Er werd een minder dan proportionele toename van de orale absorptie waargenomen bij doseringen van meer dan 600 mg (tweemaal de maximale aanbevolen dosering); het mechanisme daarvan is niet bekend.

Geslacht

In een studie werden iets hogere plasmaconcentraties van irbesartan waargenomen bij vrouwelijke patiënten met hypertensie. Er was echter geen verschil in de halfwaardetijd en de accumulatie van irbesartan. De dosering hoeft niet te worden aangepast bij vrouwelijke patiënten.

Ouderen

De AUC en de C_{\max} van irbesartan waren wat hoger bij oudere mensen (≥ 65 jaar) dan bij jongere proefpersonen (18 - 40 jaar). De terminale halfwaardetijd veranderde echter niet significant. De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere mensen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van irbesartan werd onderzocht bij 23 kinderen met hypertensie na toediening van eenmalige en multiële dagelijkse doses van irbesartan (2 mg/kg) tot een maximumdagdosering van 150 mg gedurende vier weken. 21 van die 23 kinderen konden worden geëvalueerd voor vergelijking van de farmacokinetiek met die bij volwassenen (twaalf kinderen ouder dan 12 jaar en negen kinderen van 6 tot 12 jaar). De resultaten waren dat de C_{\max} , de AUC en de klaring vergelijkbaar waren met die bij volwassen patiënten die 150 mg irbesartan per dag kregen. Een beperkte accumulatie van irbesartan (18%) in het plasma werd waargenomen bij herhaalde toediening eenmaal per dag.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of hemodialysepatiënten veranderen de farmacokinetische parameters van irbesartan niet significant. Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige cirrose veranderen de farmacokinetische parameters van irbesartan niet significant.

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er waren geen bewijzen van abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit bij klinisch relevante dosissen. In niet-klinische veiligheidsstudies veroorzaakten hoge doseringen van irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag bij ratten en ≥ 100 mg/kg/dag bij makaken) een daling van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet).

In zeer hoge doseringen (≥ 500 mg/kg/dag) veroorzaakte irbesartan degeneratieve veranderingen van de nieren (zoals interstitiële nefritis, uitzetting van de tubuli, basofiele tubuli, verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine) bij ratten en makaken. Die werden toegeschreven aan de bloeddrukverlagende effecten van het geneesmiddel met een daling van de renale perfusie als gevolg. Bovendien veroorzaakte irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen (bij ratten bij toediening van een dosering ≥ 90 mg/kg/dag, bij makaken bij toediening van een dosering van ≥ 10 mg/kg/dag). Al die veranderingen werden toegeschreven aan de farmacologische werking van irbesartan. Bij therapeutische doseringen van irbesartan bij de mens blijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen niet relevant te zijn.

Er waren geen aanwijzingen van mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniteit.

In onderzoeken bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden de vruchtbaarheid en reproductieve prestaties niet beïnvloed, zelfs niet bij orale doses van irbesartan die toxiciteit bij de ouderdieren veroorzaakte (van 50 tot 650 mg/kg/dag), waaronder mortaliteit bij de hoogste dosis. Er zijn geen significante effecten waargenomen op het aantal corpora lutea, innestelingen of levende foetussen. Irbesartan beïnvloedde de overleving, ontwikkeling of reproductie van de nakomelingen niet. Onderzoeken bij dieren tonen aan dat radioactief gelabelde irbesartan in de foetussen van ratten en konijnen wordt gevonden. Irbesartan wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten.

In studies met irbesartan bij dieren werden bij rattenfoetussen voorbijgaande toxische effecten (verhoogde holtevorming van het nierbekken, hydro-ureter en subcutaan oedeem) waargenomen, die verdwenen na de geboorte. Bij konijnen werden miskraam of vroege resorptie waargenomen bij toediening van doseringen die een significante toxiciteit voor de moederdieren veroorzaakten, met inbegrip van sterfte. Er werden geen teratogene effecten waargenomen bij ratten of konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon
Lactosemonohydraat
Cellulose, microkristallijne
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na opening van de fles, binnen de 90 dagen gebruiken, indien opgeslagen in HDPE flessen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVdC/Alu blisterverpakkingen bevattend 10, 14, 28, 30, 56, 57, 58, 60, 84, 90, 98 en 100 tabletten. Kalenderverpakking met 14, 28, 56, 84 en 98 tabletten.

HDPE flessen met PP sluiting, met 30 (enkel voor 150 mg en 300 mg), 500 en 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE:

Irbesartan Viatris 75 mg tabletten BE439381 (PVC/PE/PVdC/Alu blisterverpakking)
Irbesartan Viatris 75 mg tabletten BE405614 (fles)
Irbesartan Viatris 150 mg tabletten BE439397 (PVC/PE/PVdC/Alu blisterverpakking)
Irbesartan Viatris 150 mg tabletten BE405632 (fles)
Irbesartan Viatris 300 mg tabletten BE439406 (PVC/PE/PVdC/Alu blisterverpakking)
Irbesartan Viatris 300 mg tabletten BE405657 (fles)

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2011

Datum van laatste verlenging: 13 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

01/2025 - 03/2025