

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irbesartan Sandoz 75 mg filmomhulde tabletten
Irbesartan Sandoz 150 mg filmomhulde tabletten
Irbesartan Sandoz 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg irbesartan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 6,14 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg irbesartan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 12,28 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 24,56 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

75 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, gemerkt met '75' aan een kant en met een breukstreep aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

150 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, gemerkt met '150' aan een kant en met een breukstreep aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

300 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, gemerkt met '300' aan een kant en met een breukstreep aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Irbesartan Sandoz 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 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 er andere antihypertensiva worden toegevoegd (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Vooral toevoeging van een diureticum zoals hydrochloorthiazide blijkt een additief effect te hebben 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 als de voorkeursorhoudsdosering voor de behandeling van nierziekte.

De gunstige renale effecten van irbesartan bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie werden aangetoond in studies waarin irbesartan werd gebruikt in combinatie met andere antihypertensiva voor zover dat nodig was om de streefbloeddruk te bereiken (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosis is niet 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

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Irbesartan Sandoz bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Irbesartan Sandoz wordt eenmaal per dag met of zonder voedsel ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het concomitante gebruik van Irbesartan Sandoz met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (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 voorkomen 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 toediening van irbesartan.

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 solitaire functionerende nier worden behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Hoewel dat niet is gedocumenteerd met irbesartan, kan een soortgelijk effect worden verwacht met angiotensine-II-receptorantagonisten.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

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

Hypertensieve patiënten met type 2- diabetes en nierlijden

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

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

Er zijn aanwijzingen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aangeraden (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Wanneer een behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit uitsluitend gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Hyperkaliëmie

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

Hypoglykemie

Irbesartan kan hypoglykemie induceren, vooral bij diabetische patiënten. Bij patiënten behandeld met insuline of antidiabetica moet een geschikte bloedglucosemonitoring overwogen worden; een dosisaanpassing van insuline of antidiabetica kan vereist zijn wanneer aangewezen (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en irbesartan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen doorgaans niet reageren op bloeddrukverlagende geneesmiddelen die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van irbesartan niet aanbevolen.

Algemene waarschuwingen

Bij patiënten bij 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 zoals een nierarteriestenose), kan een behandeling met ACE-remmers 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 andere antihypertensiva kan een te sterke daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemisch hartlijden of ischemisch cerebrovasculair lijden een myocardinfarct of CVA veroorzaken.

Gebruik bij zwarte patiënten

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 lagere reninetoestanden bij de zwarte hypertensieve populatie (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van een angiotensine-II-receptorantagonist essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op andere antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Irbesartan Sandoz bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Pediatrische patiënten

Irbesartan is onderzocht bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar, maar de huidige gegevens volstaan niet om een uitbreiding van het gebruik bij kinderen te ondersteunen totdat er verdere gegevens beschikbaar worden (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica en andere antihypertensiva

Andere antihypertensiva kunnen de hypotensieve effecten van irbesartan versterken; maar irbesartan werd zonder probleem samen toegediend met andere antihypertensiva zoals bètablokkers, langwerkende calciumantagonisten en thiazidediuretica. Een vroegere behandeling met diuretica in hoge dosering kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie bij het starten van de behandeling met irbesartan (zie rubriek 4.4).

Aliskiren-bevattende middelen en ACE-remmers

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel middel dat het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica

Gezien de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het renine-angiotensinesysteem, kan concomitant gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, of andere geneesmiddelen die het serumkaliumgehalte kunnen verhogen (bv. heparine), leiden tot een stijging van het serumkalium. Dat wordt dan ook niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Lithium

Een reversibele stijging van de serumlithiumspiegels en toxiciteit werden gerapporteerd bij concomitante toediening van lithium en ACE-remmers. 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 ontstekingsremmende middelen (bv. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur > 3 g/dag en niet-selectieve NSAID's), kan het bloeddrukverlagende effect afnemen.

Net zoals met ACE-remmers, kan concomitant gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een hoger risico 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. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van de combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende vocht krijgen en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

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.

Repaglinide

Irbesartan kan OATP1B1 remmen. In een klinisch onderzoek werd gemeld dat irbesartan de C_{max} en het AUC van repaglinide (substraat van OATP1B1) respectievelijk 1,8 maal en 1,3 maal verhoogt wanneer het 1 uur vóór repaglinide wordt toegediend. In een ander onderzoek werd geen relevante farmacokinetische interactie gemeld wanneer de twee geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom kan dosisaanpassing van een antidiabetische behandeling zoals repaglinide nodig zijn (zie rubriek 4.4)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4)

De epidemiologische gegevens van een risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste zwangerschapstrimester zijn niet conclusief, maar een lichte stijging van het risico kan niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten

(AIIRA's), kunnen er soortgelijke risico's zijn met die klasse van geneesmiddelen. Tenzij voortzetting van de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op andere antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en zo nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Blootstelling aan een behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

In geval van blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van moeders die AIIRA's hebben ingenomen, moeten van dichtbij worden gevolgd op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van Irbesartan Sandoz tijdens de periode van borstvoeding, wordt Irbesartan Sandoz niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter gedocumenteerd veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding te verkiezen, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeborene of een te vroeg geboren zuigeling.

Het is niet bekend of irbesartan of zijn metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten wijzen op excretie van irbesartan of zijn metabolieten in de moedermelk (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Irbesartan had geen effect op de vruchtbaarheid bij de behandelde ratten en hun jongen tot de dosisniveaus die de eerste tekenen van toxiciteit bij de moederdieren veroorzaakten (zie rubriek 5.3).

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

Gezien zijn farmacodynamische eigenschappen is het onwaarschijnlijk dat Irbesartan Sandoz invloed zal hebben op het vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. 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 irbesartan- (56,2%) en de placebogroep (56,5%). Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens een klinische of laboratoriumbijwerking, was lager bij de met irbesartan behandelde patiënten (3,3%) dan bij de met de placebo behandelde patiënten (4,5%). De incidentie van bijwerkingen was niet gerelateerd aan de dosering (in de aanbevolen doseringsvork), het geslacht, de leeftijd, het ras of de duur van de behandeling.

Bij diabetespatiënten met hypertensie, 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 gemerkt met een sterretje (*), verwijzen naar de extra bijwerkingen die 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 ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Ook worden de extra bijwerkingen opgesomd die werden waargenomen in de postmarketingbewaking. Die bijwerkingen zijn afkomstig van spontane meldingen.

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	thrombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem, uitslag, urticaria, anafylactische reactie, anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	hyperkaliëmie, hypoglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	duizeligheid, orthostatische duizeligheid*
	Niet bekend	vertigo, hoofdpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	tachycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	orthostatische hypotensie*
	Soms	blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	hoest
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Vaak	nausea/braken
	Soms	diarree, dyspepsie/zuurbranden
	Niet bekend	dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	Soms	geelzucht
	Niet bekend	hepatitis, abnormal leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	leukocytoclastische vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	musculoskeletale pijn*
	Niet	gewrichtspijn, spierpijn (in sommige

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	bekend	gevallen met verhoogde plasmaconcentraties van creatinekinase), spierkrampen
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	verminderde nierfunctie met inbegrip van gevallen van nierfalen 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* trad vaker op bij diabetespatiënten die werden behandeld met irbesartan, dan met de placebo. Bij diabetespatiënten met hypertensie, 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 diabetespatiënten met hypertensie, 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	een significante stijging van de plasmaconcentratie van creatinekinase werd vaak waargenomen (1,7%) bij de met irbesartan behandelde proefpersonen. In geen enkel geval ging die stijging gepaard met aantoonbare klinische musculoskeletale problemen. Bij 1,7% van de patiënten met hypertensie en een gevorderde diabetische nefropathie die werden behandeld met irbesartan, werd een niet klinisch significante daling van het hemoglobinegehalte* waargenomen.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde studie bij 318 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met hypertensie zijn de volgende bijwerkingen opgetreden tijdens de dubbelblinde fase van 3 weken: hoofdpijn (7,9%), hypotensie (2,2%), duizeligheid (1,9%) en hoest (0,9%). In de open periode van 26 weken waren de frequentste laboratoriumafwijkingen die in die studie werden gezien, een stijging van het creatinine (6,5%) en verhoogde CK-waarden 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.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 gemonitord en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Voorgestelde maatregelen zijn opwekken van braken 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: middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem, angiotensine II-receptorblokkers, gewoon.
ATC-code: C09CA04.

Werkingsmechanisme

Irbesartan is een krachtige, per os werkzame, selectieve antagonist van de angiotensine II-receptor (type AT₁). Naar verwachting zal irbesartan alle effecten van angiotensine II die gemedieerd worden door de AT₁-receptor, blokkeren, 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 doeltreffendheid

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 eenzelfde dalbloeddruk en gemiddelde 24 uursrespons als toediening van dezelfde totale dosering in twee giften per dag.

Het bloeddrukverlagende effect van irbesartan 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 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.

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), 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, bedroeg die stijging 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. IDNT was een dubbelblinde, gecontroleerde morbiditeits-en-mortaliteitsstudie waarin irbesartan, amlodipine en een placebo werden vergeleken. Bij 1.715 hypertensieve patiënten met type 2-diabetes, proteïnurie \geq 900 mg/dag en een serumcreatinine van 1,0-3,0 mg/dl werden de langetermijneffecten (gemiddeld 2,6 jaar) van irbesartan op de progressie van de nierziekte en de totale mortaliteit onderzocht. De dosering van irbesartan werd stapsgewijze verhoogd van 75 mg tot een onderhoudsdosering van 300 mg, de dosering van amlodipine van 2,5 tot 10 mg of de placebo naargelang van de

tolerantie. De patiënten in alle behandelingsgroepen kregen typisch 2 tot 4 antihypertensiva (bv. diuretica, bètablokkers, alfablokkers) om een vooraf gedefinieerde streefbloeddruk van $\leq 135/85$ mmHg te bereiken of een daling van de systolische bloeddruk met 10 mmHg als de initiële SBD > 160 mmHg was. Zestig percent (60%) van de patiënten in de placebogroep bereikte de streefbloeddruk, in de irbesartangroep was dat 76% en in de amlodipinegroep 78%. Irbesartan verlaagde het relatieve risico op het primaire samengestelde eindpunt van verdubbeling van het serumcreatinine, terminale nierinsufficiëntie (ESRD) en totale mortaliteit significant. 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 werd wel een positieve trend qua geringere evolutie naar ESRD en een significante daling van de incidentie van verdubbeling van het serumcreatinine waargenomen.

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. Er werd een hogere incidentie van niet-fataal MI en CVA waargenomen bij vrouwen in de irbesartangroep dan in de amlodipinegroep, terwijl de incidentie van ziekenhuisopname wegens hartfalen in de hele populatie daalde. Er kon echter geen goede verklaring voor die bevindingen bij vrouwen worden gegeven.

In de studie “Effects of irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” werd aangetoond dat irbesartan 300 mg de progressie naar duidelijke proteïnurie vertraagt bij patiënten met microalbuminurie. IRMA 2 was een placebogecontroleerde, dubbelblinde morbiditeitsstudie 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 die studie werden de langetermijneffecten (2 jaar) van irbesartan onderzocht op de progressie naar klinische (duidelijke) proteïnurie (urinaire albumine-excretie (UAER) > 300 mg/dag en een stijging van de UAER met minstens 30% ten opzichte van de beginwaarde). De vooraf gedefinieerde streefwaarde voor de bloeddruk 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 tot

normoalbuminurie (< 30 mg/dag) was frequenter in de irbesartan 300 mg-groep (34%) dan in de placebogroep (21%).

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

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker werd bestudeerd in twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)). ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers. ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen derhalve niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het nut te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening en/of, cardiovasculaire aandoening. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

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.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 96%, met verwaarloosbare binding aan cellulaire bloedcomponenten. Het distributievolume is 53-93 liter.

Biotransformatie

Na orale of intraveneuze toediening van ¹⁴C-irbesartan kan 80-85% van de circulerende plasmaradioactiviteit worden toegeschreven aan onveranderd irbesartan. 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 hoofdzakelijk wordt geoxideerd door het cytochroom P450-enzym CYP2C9; het effect van het iso-enzym CYP3A4 is verwaarloosbaar

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. De piekplasmaconcentraties werden bereikt 1,5-2 uur na orale toediening. 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. De plasmaconcentraties in evenwichtstoestand worden bereikt binnen 3 dagen na het starten van een behandeling met een toediening per dag. Beperkte accumulatie van irbesartan (< 20%) wordt waargenomen in het plasma bij herhaalde toediening eenmaal per dag. 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 dosis hoeft niet te worden aangepast bij vrouwelijke patiënten. De AUC en de C_{max} van irbesartan waren ook wat hoger bij oudere proefpersonen (> 65 jaar) dan bij jonge proefpersonen (18-40 jaar). De terminale halfwaardetijd veranderde echter niet significant. De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten.

Eliminatie

Irbesartan en zijn metabolieten worden geëlimineerd via de gal en de nieren. Na orale of iv 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.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van irbesartan werd onderzocht bij 23 kinderen met hypertensie na toediening van eenmalige en multiële dagdoses van irbesartan (2 mg/kg) tot een maximale dagdosering 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 patiënten die hemodialyse ondergaan, veranderen de farmacokinetische parameters van irbesartan niet significant. Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met 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 aanwijzingen van abnormale systemische of eindorgaan toxiciteit met klinisch relevante doseringen. 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). Bij zeer hoge doseringen (≥ 500 mg/kg/dag) veroorzaakte irbesartan degeneratieve veranderingen van de nieren (zoals interstitiële nefritis, verbreding van de tubuli, basofiele tubuli, verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine) bij ratten en makaken. Die veranderingen worden toegeschreven aan de bloeddrukverlagende effecten van de werkzame stof, die leidden tot een verminderde renale perfusie. Bovendien veroorzaakte irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen (bij toediening van ≥ 90 mg/kg/dag bij ratten en bij toediening van ≥ 10 mg/kg/dag bij makaken). 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.

De vruchtbaarheid en het voortplantingsvermogen werden niet beïnvloed in studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten, zelfs met orale doseringen van irbesartan die een zekere toxiciteit bij de ouders veroorzaakten (van 50 tot 650 mg/kg/dag) waaronder sterfte met de hoogste dosering. Er werden geen significante effecten op het aantal corpora lutea, implantaten of levende foetussen waargenomen. Irbesartan had geen effect op de overleving, de ontwikkeling of de voortplanting van de jongen. In dieronderzoek werd aangetoond dat radioactief gemerkt irbesartan gedetecteerd wordt in de foetussen van ratten en konijnen. 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

Microkristallijne cellulose
Microkristallijne cellulose, verkiezd
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Hypromellose
Hydroxipropylcellulose
Macrogol 6000
Titaandioxide (E 171)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in OPA/Alu/PVC/Alu en PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen en zitten in een kartonnen doos of zijn verpakt in een HDPE-fles met PP-schroefdop.

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Eenheidsdosisblisterverpakking: 56x1, 100x1 filmomhulde tabletten.

Fles: 100, 250 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

75 mg: Fles: BE344881

75 mg: OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking: BE344897

75 mg: PVC/PVDC/Alu blisterverpakking: BE344906

150 mg: Fles: BE344915

150 mg: OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking: BE344924

150 mg: PVC/PVDC/Alu blisterverpakking: BE344933

300 mg: Fles: BE344942

300 mg: OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking: BE344951

300 mg: PVC/PVDC/Alu blisterverpakking: BE344967

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juli 2009

Datum van laatste verlenging: 23 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2021

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2023