

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irbesartan EG 150 mg filmomhulde tabletten

Irbesartan EG 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 150 mg irbesartan.

Elke filmomhulde tablet van 300 mg bevat 300 mg irbesartan.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 34,16 mg lactosemonohydraat.

Elke filmomhulde tablet van 300 mg bevat 68,32 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

De filmomhulde tabletten van 150 mg zijn wit, biconvex, ovaalvormig en ongeveer 13 mm lang.

De filmomhulde tabletten van 300 mg zijn wit, biconvex, ovaalvormig en ongeveer 16 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel is beschikbaar in 2 sterkten: 150 mg en 300 mg. De gebruikelijke aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis bedraagt 150 mg eenmaal daags. Een dosis van eenmaal daags 150 mg Irbesartan EG resulteert over het algemeen in een betere controle van de bloeddruk gedurende 24 uur dan 75 mg. Er kan echter overwogen worden de behandeling te beginnen met 75 mg, in het bijzonder bij patiënten die hemodialyse ondergaan en bij oudere patiënten boven de 75 jaar.

Bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn te brengen met 150 mg eenmaal daags, kan de dosis Irbesartan EG verhoogd worden tot 300 mg, of er kan een ander antihypertensivum worden toegevoegd (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). In het bijzonder is aangetoond dat toevoeging van een diureticum zoals hydrochloorthiazide tot een additief effect van irbesartan leidt (zie rubriek 4.5).

Bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie, dient voor de behandeling van nefropathie te worden gestart met eenmaal daags 150 mg irbesartan en te worden getitreerd naar de aanbevolen onderhoudsdosering van eenmaal daags 300 mg.

Het bewijs voor het gunstige effect op de nier van irbesartan bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie is gebaseerd op onderzoeken waar irbesartan werd toegevoegd aan andere antihypertensiva, die zo nodig werden gebruikt om de gewenste bloeddrukwaarde te bereiken (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben geen dosisaanpassing nodig. Een lagere aanvangsdosis (75 mg) dient overwogen te worden bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie hebben geen dosisaanpassing nodig. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Ouderen

Hoewel overwogen dient te worden de behandeling te beginnen met 75 mg bij patiënten ouder dan 75 jaar, is er doorgaans bij oudere patiënten geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet dient te worden ingeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. één glas water). (De tablet 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 met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan optreden bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van intensieve behandeling met diuretica, diëtische zoutbeperking, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen dienen te worden gecorrigeerd voordat met de behandeling van irbesartan begonnen wordt.

Renovasculaire hypertensie

Patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose in de arterie naar slechts één werkende nier lopen een groter risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie, als ze behandeld worden met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Hoewel dit niet is gedocumenteerd voor irbesartan, kan een dergelijk effect verwacht worden bij het gebruik van angiotensine-2-receptorantagonisten.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Als irbesartan wordt gebruikt bij patiënten met nierfunctieverlies, wordt een periodieke controle van de serumkalium- en serumcreatininespiegels aanbevolen. Er is geen ervaring met de toediening van irbesartan bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Hypertensieve patiënten met type 2-diabetes en nefropathie

Uit een analyse van de studie bij patiënten met vergevorderde nefropathie bleek dat de effecten van irbesartan op zowel renale als cardiovasculaire voorvallen niet uniform over alle subgroepen waren verdeeld. Meer bepaald bleek dat deze minder positief waren bij vrouwen en niet-blanke patiënten (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

Zoals bij andere geneesmiddelen die een invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan hyperkaliëmie optreden tijdens de behandeling met irbesartan, vooral in geval van nierinsufficiëntie, uitgesproken proteïnurie als gevolg van diabetische nefropathie, en/of hartfalen. Bij risicopatiënten wordt nauwgezette controle 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

Zoals bij andere vasodilatoren, is speciale aandacht nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose, of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van irbesartan niet aanbevolen.

Algemeen

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie voornamelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nefropathie, waaronder nierarteriestenose), werd de behandeling met ACE-remmers of angiotensine-2-receptorantagonisten die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie, of in zeldzame gevallen met acuut nierfalen (zie rubriek 4.5). Net als bij andere antihypertensiva

kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen een excessieve bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of CVA leiden.

Zoals ook waargenomen voor ACE-remmers, zijn irbesartan en de andere angiotensine-2-receptorantagonisten duidelijk minder effectief in verlaging van de bloeddruk bij patiënten met een donkere huidskleur dan bij patiënten met een lichte huidskleur, mogelijk als gevolg van de hogere prevalentie van een laag-reninestatus bij de zwarte hypertensieve populatie (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap

Therapie met angiotensine-2-receptorantagonisten (AIIRAs) mag niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overschakelen op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met een AIIRA noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRAs onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Pediatrische patiënten

Irbesartan werd onderzocht bij kinderen van 6 tot 16 jaar maar de huidige gegevens volstaan niet om een verbreding van het gebruik bij kinderen te onderbouwen, totdat nieuwe gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2).

Hulpstoffen

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

Natrium: Dit geneesmiddel 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 het hypotensieve effect van irbesartan vergroten, hoewel irbesartan veilig werd gecombineerd met andere antihypertensiva, zoals bètablokkers, langwerkende calciumantagonisten en thiazidediuretica. Voorafgaande behandeling met hooggedoseerde diuretica kan volumedepletie en het risico van hypotensie tot gevolg hebben, als met de behandeling met irbesartan begonnen wordt (zie rubriek 4.4).

Aliskirenbevattende middelen of ACE-remmers

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).

Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica

Op grond van ervaringen met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renineangiotensinesysteem kan het gelijktijdige gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijv. heparine), leiden tot verhogingen van het serumkalium, en zijn daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Lithium

Reversibele toenames in serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Soortgelijke effecten werden tot nu toe zeer zelden beschreven voor irbesartan. Deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, wordt aanbevolen de serumlithiumspiegels nauwkeurig te controleren.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen

Wanneer angiotensine-2-receptorantagonisten gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (bijv. selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensieve effect verzwakken.

Zoals bij ACE-remmers kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-2-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoogd serumkalium, vooral bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie dient in het bijzonder bij ouderen met voorzichtigheid te worden gegeven. Patiënten dienen adequaat te worden gehydrateerd en monitoring van de nierfunctie dient te worden overwogen na aanvang van een combinatiebehandeling en daarna periodiek.

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).

Aanvullende informatie over interacties met irbesartan

In klinische onderzoeken werd de farmacokinetiek van irbesartan niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. Irbesartan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door glucuronidering. Er werden geen significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen wanneer irbesartan gelijktijdig werd toegediend met warfarine, een geneesmiddel dat gemetaboliseerd wordt door CYP2C9. De effecten van CYP2C9-inductoren, zoals rifampicine, op de farmacokinetiek van irbesartan werden niet onderzocht. De farmacokinetiek van digoxine werd niet gewijzigd door gelijktijdige toediening van irbesartan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine-2-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-2-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptorantagonisten, kunnen er vergelijkbare risico's zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overschakelen op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptorantagonistentherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Blootstelling aan angiotensine-2-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester kan foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeder angiotensine-2-receptorantagonisten hebben gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Doordat er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van irbesartan tijdens het geven van borstvoeding wordt irbesartan afgeraden. Tijdens de borstvoeding hebben alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel de voorkeur, in het bijzonder tijdens het geven van borstvoeding aan pasgeborenen of prematuren.

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

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten hebben aangetoond dat irbesartan of zijn metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Vruchtbaarheid

Irbesartan had geen effect op de vruchtbaarheid van behandelde ratten en hun nakomelingen tot dosisniveaus waarbij de eerste tekenen van toxiciteit bij de ouderdieren optraden (zie rubriek 5.3).

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

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen, is het onwaarschijnlijk dat irbesartan invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient er rekening mee gehouden te worden dat duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met hypertensie was er over het algemeen geen verschil in de incidentie van bijwerkingen tussen de irbesartangroep (56,2%) en de placebogroep (56,5%). Staken als gevolg van klinische negatieve reacties of afwijkende laboratoriumwaarden kwam minder vaak voor bij de met irbesartan behandelde patiënten (3,3%) dan bij de placebogroep (4,5%). De incidentie van bijwerkingen was niet gerelateerd aan de dosis (binnen het aanbevolen doseringsgebied), het geslacht, de leeftijd, het ras of de duur van de behandeling.

Bij diabetische hypertensieve patiënten met microalbuminurie en een normale nierfunctie werden orthostatische duizeligheid en orthostatische hypotensie gemeld bij slechts 0,5% van de patiënten (d.w.z. soms), maar vaker dan bij de placebogroep.

De volgende tabel toont de bijwerkingen die gemeld waren in placebogecontroleerde onderzoeken waarbij 1.965 hypertensieve patiënten irbesartan toegediend kregen. Bij diabetische hypertensieve patiënten met chronische nierinsufficiëntie en uitgesproken proteïnurie, werden bij > 2% van de patiënten en meer dan bij placebo tevens de volgende bijwerkingen gemeld, gemarkeerd met een ster (*).

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<$

1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die bijkomend gerapporteerd werden tijdens postmarketingervaringen staan ook vermeld. Deze bijwerkingen zijn afgeleid van spontane meldingen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: Anemie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem, rash, 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: Roodheid van het gezicht (flushing)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid/braken

Soms: Diarree, dyspepsie/brandend maagzuur

Niet bekend: Dysgeusie

Lever- en galaandoeningen

Soms: Geelzucht

Niet bekend: Hepatitis, abnormale leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Leukocytoclastische vasculitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Pijn aan de skeletspieren*

Niet bekend: Artralgie, myalgie (in sommige gevallen samenhangend met verhoogde plasmacreatinekinasespiegels), spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Aangetaste nierfunctie inclusief gevallen van nierfalen bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Seksuele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid

Soms: Pijn op de borst

Onderzoeken:

Zeer vaak: Hyperkaliëmie* kwam vaker voor bij diabetespatiënten die behandeld werden met irbesartan dan bij placebo. Bij hypertensieve diabetespatiënten met microalbuminurie en normale nierfunctie kwam hyperkaliëmie ($\geq 5,5$ mEq/l) voor bij 29,4% van de patiënten in de groep met 300 mg irbesartan en bij 22% van de patiënten in de placebogroep. Bij hypertensieve diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie en uitgesproken proteïnurie kwam hyperkaliëmie ($\geq 5,5$ mEq/l) voor bij 46,3% van de patiënten in de irbesartangroep en 26,3% van de patiënten in de placebogroep.

Vaak: Belangrijke verhogingen van plasmacreatinekinase werden vaak waargenomen (1,7%) bij met irbesartan behandelde personen. Geen van deze verhogingen werd in verband gebracht met aantoonbare klinische spier/skeletverschijnselen. Bij 1,7% van de hypertensieve patiënten met vergevorderde diabetische nefropathie behandeld met irbesartan, werd een niet klinisch relevante afname van hemoglobine* gezien.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerd onderzoek met 318 kinderen en adolescenten van 6 tot 16 jaar met hypertensie, kwamen de volgende bijwerkingen voor tijdens de 3 weken dubbelblinde fase: hoofdpijn (7,9%), hypotensie (2,2%), duizeligheid (1,9%), hoesten (0,9%). In de 26 weken open-label periode van deze studie waren de meest frequente laboratoriumafwijkingen een toename in creatinine (6,5%) en verhoogde CK-waarden in 2% van de behandelde 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tel.: (+352) 2478 5592

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen

De ervaring bij volwassenen die gedurende acht weken doses kregen tot 900 mg/dag wees niet op toxiciteit. De meest waarschijnlijke symptomen van overdosering zijn naar verwachting hypotensie en tachycardie; bradycardie kan ook optreden door overdosering.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met irbesartan. De patiënt dient nauwkeurig geobserveerd te worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Opwekken van braken en/of maagspoelen kunnen in overweging genomen worden. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van overdosering. Irbesartan wordt niet door hemodialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-2-antagonisten, enkelvoudig.

ATC-code: C09CA04.

Werkingsmechanisme:

Irbesartan is een potente, oraal werkzame, selectieve angiotensine-2-receptor (type AT1)-antagonist. Naar verwachting blokkeert het alle effecten van angiotensine-2 die tot stand komen via de AT1-receptor, ongeacht de oorsprong of synthesroute van angiotensine-2. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-2 (AT1)-receptoren leidt tot een verhoging van plasmareninespiegels en angiotensine-2-spiegels en in een afname van de plasma-aldosteronconcentratie. Bij de aanbevolen doseringen worden de serumkaliumspiegels niet significant beïnvloed door irbesartan alleen. Irbesartan remt het ACE (kininase-II), een enzym dat angiotensine-2 genereert en tevens bradykinine afbreekt tot onwerkzame metabolieten, niet. Irbesartan heeft geen metabole activatie nodig om werkzaam te zijn.

Klinische werkzaamheid:

Hypertensie

Irbesartan verlaagt de bloeddruk met minimale veranderingen van de hartslag. De bloeddrukdaling is dosisafhankelijk bij eenmaal daagse doseringen en heeft de neiging af te vlakken bij doseringen hoger dan 300 mg. Doseringen van 150-300 mg eenmaal daags verlagen de bloeddruk tijdens de dalperiode (d.w.z. 24 uur na inname) zowel in liggende als in zittende positie met gemiddeld 8-13/5-8 mmHg (systolisch/diastolisch) meer dan in geval van placebo.

De maximale bloeddrukdaling wordt 3-6 uur na inname bereikt en het bloeddrukverlagende effect houdt ten minste 24 uur aan. Bij de aanbevolen doseringen was de verlaging van de bloeddruk na 24 uur 60-70% van de corresponderende maximale diastolische en systolische bloeddruk. Eenmaal daags 150 mg gaf dalen gemiddelde 24-uurseffecten die vergelijkbaar waren met dezelfde totale dosis verdeeld over twee innamen.

Het bloeddrukverlagende effect van irbesartan treedt binnen 1-2 weken op; een maximaal effect wordt 4-6 weken na aanvang van de behandeling bereikt. De antihypertensieve effecten houden aan bij chronisch gebruik. Na staken van de behandeling keert de bloeddruk geleidelijk terug naar de uitgangswaarde. 'Rebound'-hypertensie werd niet waargenomen.

De bloeddrukverlagende effecten van irbesartan en thiazidediuretica zijn additief. Bij patiënten die onvoldoende baat hebben bij de behandeling met irbesartan alleen, resulteert toevoeging aan irbesartan van laag gedoseerd hydrochloorthiazide (12,5 mg) eenmaal daags in een verdere, voor placebo gecorrigeerde, bloeddrukdaling tijdens de dalperiode van 7-10/3-6 mmHg (systolisch/diastolisch).

De werkzaamheid van irbesartan wordt niet beïnvloed door leeftijd of geslacht. Evenals het geval is bij andere geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het renineangiotensinesysteem, vertonen hypertensiepatiënten met een zwarte huidskleur een opvallend geringere reactie op irbesartanmonotherapie. Als aan de behandeling met irbesartan een lage dosis hydrochloorthiazide (bijv. 12,5 mg per dag) wordt toegevoegd, benadert het bloeddrukverlagende effect bij patiënten met een zwarte huidskleur dat van blanken.

Er is geen klinisch belangrijk effect op het serumurinezuur of de urinezuurexcretie in de urine.

Pediatrische patiënten

Een daling van de bloeddruk met een getitreerde doeldosering van 0,5 mg/kg (lage dosis), 1,5 mg/kg (mediumdosis) en 4,5 mg/kg (hoge dosis), werd gedurende 3 weken geëvalueerd bij 318 kinderen en adolescenten van 6-16 jaar met hypertensie of risico op hypertensie (diabetes, hypertensie in de familie). Na 3 weken was de gemiddelde daling versus de uitgangswaarde in de primaire effectiviteitsvariabele zittend gemeten dalwaarde voor de systolische bloeddruk (SeSBP), 11,7 mmHg (lage dosis), 9,3 mmHg (mediumdosis), 13,2 mmHg (hoge dosis). Er waren geen significante verschillen zichtbaar tussen deze doseringen. De aangepaste gemiddelde verandering in de zittend gemeten dalwaarde voor diastolische bloeddruk (SeDBP) was als volgt: 3,8 mmHg (lage dosis), 3,2 mmHg (mediumdosis), 5,6 mmHg (hoge dosis). Gedurende een volgende periode van twee weken waarin patiënten opnieuw gerandomiseerd werden naar ofwel een actieve behandeling ofwel een placebo, hadden patiënten behandeld met placebo een toename in de bloeddruk van 2,4 en 2,0 mmHg in respectievelijk SeSBP en SeDBP vergeleken met een verandering van respectievelijk +0,1 en -0,3 mmHg in de groep behandeld met irbesartan (zie rubriek 4.2).

Hypertensie en type 2-diabetes met nefropathie:

De "Irbesartan Diabetische Nefropathie Trial (IDNT)" toont aan dat irbesartan de progressie van nefropathie vermindert bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en uitgesproken proteïnurie. IDNT was een dubbelblind, gecontroleerd morbiditeits- en mortaliteitsonderzoek waarbij irbesartan, amlodipine en placebo werden vergeleken. Bij 1.715 hypertensieve patiënten met type 2-diabetes, proteïnurie \geq 900 mg/dag en serumcreatininewaarden van 1,0–3,0 mg/dl, werden de langetermijneffecten (gemiddeld 2,6 jaar) van irbesartan op de progressie van nefropathie en mortaliteit van eender welke oorsprong onderzocht. Patiënten werden getitreerd van 75 mg naar een onderhoudsdosering van 300 mg irbesartan, van 2,5 mg naar 10 mg amlodipine, of placebo zoveel als werd getolereerd. In alle behandelingsgroepen werden patiënten typisch behandeld met 2 tot 4 antihypertensiva (bijv. diuretica, bètablokkers, alfablokkers) om de vooraf vastgestelde bloeddrukstreefwaarde van \leq 135/85 mmHg, of indien de uitgangswaarde $>$ 160 mmHg was, een 10 mmHg afname in systolische druk, te bereiken. Zestig procent (60%) van de patiënten in de placebogroep bereikten deze bloeddrukstreefwaarde, terwijl dit cijfer voor de irbesartan- en amlodipinegroepen, 76% respectievelijk 78% was. Irbesartan verminderde significant het relatieve risico op het primaire gecombineerde eindpunt van verdubbeling van het serumcreatinine, de terminale nefropathie of mortaliteit van eender welke oorsprong. Ongeveer 33% van de patiënten in de irbesartangroep bereikte het primaire renale samengestelde eindpunt vergeleken met 39% en 41% in de placebo- en amlodipinegroep [20% relatief risicoreductie versus placebo ($p=0,024$) en 23% relatief

risicoreductie vergeleken met amlodipine ($p=0,006$]. Wanneer de individuele componenten van het primaire eindpunt werden geanalyseerd, werd er geen effect in mortaliteit van eender welke oorsprong waargenomen, terwijl een positieve trend in afname van terminale nefropathie en een significante reductie van verdubbeling van serumcreatinine werd waargenomen.

Subgroepen bestaande uit geslacht, ras, leeftijd, duur van diabetes, bloeddrukuitgangswaarde, serumcreatinine, en albumine-excretiesnelheid werden beoordeeld op het effect van de behandeling. In de vrouwelijke en donkere huidskleuresubgroepen, die 32% respectievelijk 26% van de gehele studiepopulatie vertegenwoordigden, was een gunstig effect op de nier niet duidelijk, hoewel de betrouwbaarheidsintervallen dit niet uitsluiten. Voor het secundaire eindpunt van fatale en niet-fatale cardiovasculaire voorvallen, was er geen verschil tussen de drie groepen in de totale populatie, hoewel een toegenomen incidentie van niet-fataal MI werd gezien bij vrouwen en een afgenomen incidentie van niet-fataal MI werd gezien bij mannen in de irbesartangroep versus het op placebo gebaseerde regime. Een toegenomen incidentie van niet-fatale MI en beroerte werd gezien bij vrouwen in het op irbesartan gebaseerde regime versus het op amlodipine gebaseerde regime, terwijl hospitalisatie als gevolg van hartfalen in de gehele populatie was afgenomen. Er is echter geen duidelijke verklaring gevonden voor deze bevindingen bij vrouwen.

Het onderzoek naar de “*Effecten van Irbesartan op Microalbuminurie bij Hypertensieve Patiënten met type 2-Diabetes Mellitus (IRMA 2)*” toont aan dat irbesartan 300 mg de progressie tot uitgesproken proteïnurie bij patiënten met microalbuminurie vertraagt. IRMA 2 was een placebogecontroleerd dubbelblind/morbiditeitsonderzoek bij 590 patiënten met type 2-diabetes, microalbuminurie (30-300 mg/dag) en normale nierfunctie (serumcreatinine $\leq 1,5$ mg/dl bij mannen en $< 1,1$ mg/dl bij vrouwen). Het onderzoek betrof de langetermijneffecten (2 jaar) van irbesartan op de progressie tot klinisch (uitgesproken) proteïnurie (urinaire albumine-excretiesnelheid > 300 mg/dag, en een toename in de urinaire albumine-excretiesnelheid van minstens 30% t.o.v. de uitgangssnelheid). De vooraf vastgestelde bloeddrukstreefwaarde was $\leq 135/85$ mmHg. Indien nodig werden extra antihypertensiva (uitgezonderd ACE-remmers, angiotensine-2-receptorantagonisten en dihydropyridinecalciumblokkers) toegevoegd om de bloeddrukstreefwaarde te bereiken. Terwijl vergelijkbare bloeddrukwaarden werden bereikt in alle behandelingsgroepen, bereikten minder patiënten met 300 mg irbesartan (5,2%) dan met placebo (14,9%) of met 150 mg irbesartan (9,7%) het eindpunt van uitgesproken proteïnurie, wat een 70% afname in relatief risico versus placebo ($p=0,0004$) voor de hogere dosis demonstreert. Een samenhangende verbetering in de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) werd gedurende de eerste drie maanden van de behandeling niet waargenomen. De vertraging van de progressie tot klinisch uitgesproken proteïnurie was ten vroegste na drie maanden zichtbaar en hield gedurende de periode van 2 jaar aan. Regressie tot een normale albumine-excretie (< 30 mg/dag) trad frequenter op in de groep met 300 mg irbesartan (34%) dan in de placebogroep (21%).

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt irbesartan goed geabsorbeerd: onderzoeken naar de absolute biologische beschikbaarheid resulteerden in waarden van 60-80%. Gelijktijdig voedselgebruik heeft geen belangrijke invloed op de biologische beschikbaarheid van irbesartan.

Distributie

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

Biotransformatie

Na orale of intraveneuze toediening van ¹⁴C-irbesartan kan 80-85% van de in plasma circulerende radioactiviteit toegeschreven worden aan onveranderd irbesartan. Irbesartan wordt door glucuronidering en oxidatie in de lever omgezet. De belangrijkste circulerende metaboliet is irbesartanglucuronide (ca. 6%). Onderzoek *in vitro* toont aan dat irbesartan voornamelijk geoxideerd wordt door het cytochroom P450-enzym CYP2C9; het iso-enzym CYP3A4 heeft een verwaarloosbaar effect.

Lineariteit/non-lineariteit

Irbesartan vertoont lineaire en dosisafhankelijke farmacokinetiek over het doseringsbereik van 10 tot 600 mg. Er werd een minder dan proportionele verhoging gezien van de absorptie na inname van doses groter dan 600 mg (tweemaal de maximaal aanbevolen dosering); het mechanisme hierachter is niet bekend. 1,5-2 uur na orale toediening worden maximale plasmaconcentraties bereikt. De totale lichaamsklaring en de klaring door de nier bedragen respectievelijk 157-176 en 3-3,5 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van irbesartan bedraagt 11-15 uur. 'Steady state'-plasmaconcentraties worden bereikt binnen drie dagen na aanvang van het eenmaal daagse doseringsschema. Een beperkte cumulatie van irbesartan (< 20%) in het plasma wordt gezien na herhaalde eenmaal daagse toediening. In een studie werd bij vrouwelijke hypertensiepatiënten een iets hogere irbesartanplasmaconcentratie gezien. De halfwaardetijd en cumulatie van irbesartan bleven echter ongewijzigd. Voor vrouwen is geen dosisaanpassing nodig. De AUC- en C_{max}-waarden van irbesartan waren bij oudere personen (≥ 65 jaar) iets hoger dan bij jonge personen (18-40 jaar). De terminale halfwaardetijd was echter niet belangrijk gewijzigd. Voor oudere patiënten is dosisaanpassing niet nodig.

Eliminatie

Irbesartan en zijn metabolieten worden zowel via de lever als via de nieren uitgescheiden. Zowel na orale als na IV-toediening van ¹⁴C-irbesartan wordt ca. 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.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van irbesartan werd bestudeerd bij 23 hypertensieve kinderen na toediening van een enkelvoudige en meervoudige dagelijkse dosering irbesartan (2 mg/kg) tot een maximale dagelijkse dosering van 150 mg gedurende vier weken. Van deze 23 kinderen, was bij 21 een evaluatie mogelijk voor een vergelijking met de farmacokinetiek bij volwassenen (twaalf van deze kinderen waren ouder dan 12

jaar, negen kinderen waren tussen de 6 en 12 jaar). De resultaten toonden aan dat C_{max} , AUC en mate van klaring vergelijkbaar waren met die waargenomen bij volwassen patiënten behandeld met 150 mg irbesartan per dag. Een beperkte accumulatie van irbesartan (18%) in plasma werd gezien na herhaald eenmaal daags doseren.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij hemodialysepatiënten zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd. Irbesartan wordt niet door hemodialyse verwijderd.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met lichte tot matige cirrose zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd.

Er werden geen onderzoeken verricht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er was geen bewijs voor abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit bij klinisch relevante doseringen. In niet-klinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten hoge doses irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag bij ratten en ≥ 100 mg/kg/dag bij makaken) een vermindering van rode bloedcellenparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). In zeer hoge doses (≥ 500 mg/kg/dag) veroorzaakte irbesartan bij ratten en makaken degeneratieve veranderingen in de nier (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distentie, basofiele tubuli, verhoogde ureum- en creatinineplasmaconcentraties). Deze worden verondersteld secundair te zijn aan het hypotensieve effect van het geneesmiddel, dat leidde tot een verminderde nierperfusie. Bovendien induceerde irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen (bij ratten in doses ≥ 90 mg/kg/dag, bij makaken in doses ≥ 10 mg/kg/dag). Al deze veranderingen werden verondersteld te zijn veroorzaakt door het farmacologische effect van irbesartan. In therapeutische doseringen van irbesartan bij mensen lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen geen enkele betekenis te hebben.

Er werd geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniciteit.

In onderzoeken bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden de vruchtbaarheid en reproductieve prestaties niet beïnvloed, zelfs niet bij orale doses van irbesartan die een weinig toxiciteit bij de ouderdieren veroorzaakten (van 50 tot 650 mg/kg/dag), waaronder mortaliteit bij de hoogste dosis. Er werden 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 de radioactief gelabelde irbesartan in foetussen van ratten en konijnen wordt gevonden. Irbesartan wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Dieronderzoek met irbesartan lieten voorbijgaande toxische effecten (vergrote nierbekkenholte, hydro-ureter of subcutaan oedeem) zien op ratfoetussen, welke verdwenen na de geboorte. Bij konijnen werd abortus of vroege resorptie gezien in doseringen die bij het moederdier belangrijke toxiciteit, waaronder de dood, veroorzaakten. Er werden geen teratogene effecten gezien bij ratten of konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Copovidon

Croscarmellose (E468)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Irbesartan EG 150 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 90 x 1 of 98 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tablet in PVC/PVDC/Aluminium geperforeerde unidosis blisterverpakking.

Irbesartan EG 300 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 126 of 154 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 126 x 1 of 154 x 1 filmomhulde tablet in PVC/PVDC/Aluminium geperforeerde unidosis blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Irbesartan EG 150 mg:	BE364786
Irbesartan EG 300 mg:	BE364795

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/03/2010.

Datum van laatste verlenging: 03/01/2014

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 007/2023.

Datum van herziening van de tekst: 09/2021.