

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irbesartan Urquima 300 mg filmomhulde tabletten.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan.

Hulpstof met bekend effect: 80 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde tablet.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Irbesartan is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen. Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van nefropathie bij volwasswn 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

De gebruikelijke aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis bedraagt 150 mg éénmaal daags, met of zonder voedsel. Een dosis van éénmaal daags 150 mg Irbesartan resulteert in een betere controle van de bloeddruk gedurende 24 uur dan 75 mg.

Echter, er kan overwogen worden de behandeling te beginnen met 75 mg, met name 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 éénmaal daags, kan de dosering Irbesartan 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 diabetes patiënten met hypertensie, dient voor de behandeling van nefropathie te worden gestart met éénmaal daags 150 mg irbesartan en te worden getitreerd naar de aanbevolen onderhoudsdosering van éénmaal daags 300 mg. Het bewijs voor het gunstig effect op de nier van Irbesartan bij type 2 diabetes patiënten 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

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

Verminderde leverfunctie: patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie behoeven geen dosisaanpassing. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Oudere patiënten: hoewel men in overweging dient te nemen om bij patiënten ouder dan 75 jaar te beginnen met 75 mg, is er doorgaans bij oudere patiënten geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten: irbesartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten omdat er onvoldoende gegevens zijn over veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(en). Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie: symptomatische hypotensie, met name 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 condities 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-angiotensinealdosteronsysteem. Hoewel dit niet is gedocumenteerd voor Irbesartan, kan een dergelijk effect verwacht worden bij het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten.

Nierfunctieverlies en niertransplantatie: als Irbesartan wordt gebruikt bij patiënten met nierfunctieverlies, wordt 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. Met name 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 zijn gegevens dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-2-receptor blokkers of aliskiren het risico verhogen op hypertensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (inclusief nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-2-receptor blokkers of aliskiren is daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Indien dubbele blokkade absoluut nodig wordt geacht, dient dit alleen te gebeuren onder strikte supervisie door de specialist door middel van monitoring van de nierfunctie, electrolyten en

bloeddruk. ACE-remmers en angiotensine-2-receptor blokkers dienen niet te worden gebruikt door patiënten met diabetische nefropathie.

Hyperkaliëmie: zoals bij andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-angiotensinealdosteronsysteem kan hyperkaliëmie optreden tijdens de behandeling met Irbesartan. Dit geldt met name voor patiënten met een verminderde nierfunctie, uitgesproken proteïnurie als gevolg van diabetische nefropathie, en/of hartfalen. Bij risicopatiënten wordt nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen (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. Derhalve 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 (b.v. patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), is de behandeling met angiotensine-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie, en 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 angiotensine-remmers, zijn irbesartan en de andere angiotensine-antagonisten 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-renine status in de zwarte hypertensieve populatie (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap: therapie met angiotensine-2-receptor antagonist moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonist onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Lactose: dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactosemalabsorbtie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Kinderen: irbesartan is onderzocht in kinderen van 6 tot 16 jaar maar de huidige gegevens zijn onvoldoende ter onderbouwing van een verbreding van het gebruik in kinderen totdat nieuwe gegevens beschikbaar zijn (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 het hypotensieve effect van irbesartan vergroten, hoewel Irbesartan veilig is gecombineerd met andere antihypertensiva, zoals bètablokkers, langwerkende calciumantagonisten en thiazidediuretica. Voorafgaande behandeling met hoog gedoseerde diuretica kan volumedepletie en het risico van hypotensie tot gevolg hebben, als met de behandeling met Irbesartan begonnen wordt (zie rubriek 4.4).

Aliskiren-bevattende middelen of ACE-remmers: data van klinische studies hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) als gevolg van gelijktijdig 4

gebruik van ACE-remmers, angiotensine-2-receptor blokkers of aliskiren, geassocieerd is met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (inclusief nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel middel werkend op het RAAS (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 renine-angiotensinesysteem kan het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparine), leiden tot verhogingen van het serumkalium, en zijn daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Lithium: reversibele toenames in serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Soortgelijke effecten zijn tot nu 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-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's): wanneer angiotensine-II-antagonisten gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (b.v. 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-II-antagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoogd serumkalium met name bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie dient, met name 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.

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 zijn 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 zijn 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-receptor antagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

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 in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptor antagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonisten therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Blootstelling aan angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het tweede en derde trimester kan foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, 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.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-2-receptor antagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 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 en prematuren.

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 (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Vruchtbaarheid:

Irbesartan had geen effect op de vruchtbaarheid van behandelde ratten en hun nakomelingen tot aan de dosering 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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van de farmacodynamische eigenschappen, is het onwaarschijnlijk dat irbesartan hierop invloed heeft. 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 verschijnselen of afwijkende laboratoriumwaarden kwam minder vaak voor bij de met irbesartan behandelde patiënten (3,3%) ten opzichte van de placebogroep (4,5%). De incidentie van bijwerkingen was niet gerelateerd aan dosis (binnen het aanbevolen doseringsgebied), geslacht, leeftijd, ras of duur van de behandeling.

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

De volgende tabel toont de bijwerkingen die gemeld waren in placebogecontroleerde onderzoeken waarbij 1965 hypertensieve patiënten irbesartan toegediend kregen. Bij diabetische hypertensieve patiënten met chronische nierinsufficiëntie en 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 ongewenste reacties is gedefinieerd met gebruikmaking 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 ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Onderzoeken:

- Zeer vaak:** Hyperkaliëmie* kwam vaker voor bij diabetespatiënten die behandeld werden met irbesartan ten opzichte van 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 irbesartan 300 mg groep 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 irbesartan groep 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 haemoglobine* 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 dubbel-blind 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De ervaring bij volwassenen die gedurende acht weken doseringen 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. Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling na 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 gegeven worden. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van overdosering. Irbesartan wordt door hemodialyse niet verwijderd.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-antagonisten, enkelvoudig, ATC-code: C09C A04

Werkingsmechanisme:

Irbesartan is een potente, oraal werkzame, selectieve angiotensine-II-receptor (type AT1)-antagonist.

Naar verwachting blokkeert het alle effecten van angiotensine-II die tot stand komen via de AT1-receptor, ongeacht de oorsprong of synthesroute van angiotensine-II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II (AT1)-receptoren leidt tot een verhoging van plasmareninespiegels en angiotensine-II-spiegels en in een afname van de plasma-aldosteronconcentratie. Bij de aanbevolen doseringen worden de serumkaliumspiegels niet significant beïnvloed door irbesartan alleen. Irbesartan remt niet het ACE (kininase-II), een enzym dat angiotensine-II genereert en tevens bradykinine afbreekt tot onwerkzame metaboliëten. 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 van de dosis afhankelijk bij éénmaal daagse doseringen en tendeert af te vlakken bij doseringen hoger dan 300 mg. Doseringen van 150-300 mg éénmaal 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 mm Hg (systolisch/diastolisch) meer dan in geval van placebo.

De maximale bloeddrukdaling wordt 3-6 uur na inname bereikt en het bloeddrukverlagend 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. Eénmaal daags 150 mg gaf dal- en gemiddelde 24-uurs effecten die vergelijkbaar waren met dezelfde totale dosis verdeeld over twee giften.

Het bloeddrukverlagend 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. 'Re-bound'-hypertensie is niet waargenomen.

De bloeddrukverlagende effecten van irbesartan en thiazidediuretica zijn additief. Bij patiënten bij wie de behandeling met irbesartan alleen niet voldoende is, resulteert toevoeging aan irbesartan van laag gedoseerd hydrochloorthiazide (12,5 mg) éénmaal daags in een verdere, voor placebo gecorrigeerde, bloeddrukdaling tijdens de dalperiode van 7-10/3-6 mm Hg (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 renine-angiotensinesysteem, vertonen hypertensiepatiënten met een zwarte huidskleur een opvallend geringere reactie op irbesartanmonotherapie. Als aan de behandeling met irbesartan een lage dosis hydrochloorthiazide (b.v. 12,5 mg per dag) wordt toegevoegd, benadert het bloeddrukverlagend effect bij patiënten met een zwarte huidskleur dat bij blanken. Er is geen klinisch belangrijk effect op het serumurinezuur en op de urinezuurexcretie in de urine.

Pediatrische patiënten

Daling van de bloeddruk met een getitreerde doeldosering van 0,5 mg/kg (lage dosis), 1,5 mg/kg (medium dosis) 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 effectiviteit variabel, de zittend gemeten dalwaarde voor de systolische bloeddruk (SeSBP), 11,7 mmHg (lage dosis), 9,3 mmHg (medium dosis), 13,2 mmHg (hoge dosis). Er waren geen significant verschillen zichtbaar tussen de doseringen. De aangepaste gemiddelde verandering in de zittend gemeten dalwaarde voor diastolische bloeddruk (SeDBP) was: 3,8 mmHg (lage dosis), 3,2 mmHg (medium dosis), 5,6 mmHg (hoge dosis). Gedurende een volgende tweeweekse periode werden patiënten opnieuw gerandomiseerd naar ofwel actieve behandeling ofwel een placebo. Patiënten behandeld met placebo hadden 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 is een dubbelblind, gecontroleerd morbiditeits- en mortaliteitsonderzoek waarbij Irbesartan, amlodipine en placebo werden vergeleken. Bij 1715 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes, proteïnurie \geq 900 mg/dag en serumcreatininewaarden van 1,0-3,0 mg/dl, werden de lange termijn effecten (gemiddeld 2,6 jaar) van irbesartan op de progressie van nefropathie en mortaliteit 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 behandeld met 2 tot 4 antihypertensiva (b.v. diuretica, bètablokkers, alfa-blokkers) om de vooraf vastgestelde te bereiken bloeddrukwaarde 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 streefbloeddrukwaarde, terwijl dit cijfer voor de irbesartan en amlodipine groepen, 76% respectievelijk 78% was. Irbesartan verminderde significant het relatieve risico op het primaire gecombineerde eindpunt van verdubbeling van het serumcreatinine, terminale nefropathie of mortaliteit. 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% relatieve risico reductie versus placebo ($p=0,024$) en 23% relatieve risico reductie vergeleken met amlodipine ($p=0,006$)]. Wanneer de individuele componenten van het primaire gecombineerde eindpunt werden geanalyseerd, werd er geen effect in mortaliteit 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, uitgangsbloeddrukwaarde, serumcreatinine, en albumine excretiesnelheid werden beoordeeld op het effect van de behandeling. In de vrouwelijke en donkere huidskleur subgroepen, welke 32% respectievelijk 26% van de gehele studipopulatie 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 significant 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. Echter er is geen duidelijke verklaring gevonden voor deze bevindingen bij vrouwen.

Het onderzoek naar de effecten van “Irbesartan op Microalbuminurie in Hypertensieve Patiënten met type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” toont aan dat irbesartan 300 mg de progressie tot uitgesproken proteïnurie in patiënten met microalbuminurie vertraagt. IRMA 2 is een placebogecontroleerd dubbelblind/morbiditeitsonderzoek bij 590 patiënten met type 2 diabetes, microalbuminurie (30-300 mg/dag) en normale nierfunctie (serum creatinine $\leq 1,5$ mg/dl in mannen en $< 1,1$ mg/dl in vrouwen). Het onderzoek betrof de lange termijn effecten (2 jaar) van Irbesartan op de progressie tot klinisch (uitgesproken) proteïnurie (urinaire albumine excretie snelheid > 300 mg/dag, en een toename in de urinaire albumine excretie snelheid van minstens 30% t.o.v. de uitgangssnelheid). De vooraf vastgestelde te bereiken bloeddrukwaarde was $\leq 135/85$ mmHg. Indien nodig werden, om de streefbloeddrukwaarde te bereiken, extra antihypertensiva (m.u.v. ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en dihydropyridine calciumblokkers) gegeven. Terwijl vergelijkbare bloeddrukwaarden werden bereikt in alle behandelingsgroepen, bereikte minder patiënten met irbesartan 300 mg (5,2%) dan met placebo (14,9%) of in de irbesartan 150 mg groep (9,7%) het eindpunt van uitgesproken proteïnurie, hetgeen een 70% afname in relatief risico voor de hogere dosis versus placebo ($p=0,0004$) demonstreert. Een samenhangende verbetering in de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) werd gedurende de eerste drie maanden van behandeling niet waargenomen. De vertraging van de progressie tot klinisch uitgesproken proteïnurie was 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 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-2-receptor blokker is onderzocht in twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telisartan Alleen en in combinatie met Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (De Veteranen Afdeling NEFROpatie in Diabetes)). ONTARGET betrof een studie in patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropatie. VA NEPHRON-D betrof een studie in patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropatie. Deze studies hebben een verhoogd risico aangetoond op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of cardiovasculaire uitkomsten in vergelijking met monotherapie, terwijl geen significant voordelig effect kon worden aangetoond op renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Deze resultaten zijn tevens relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-2-receptor blokkers, gezien de vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen. Bij

patiënten met diabetische nefropatie dienen derhalve geen ACE-remmers en angiotensine-2- receptor blokkers gelijktijdig gebruikt te worden.

De ALTITUDE studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes dmV Cardiovasculaire en Renale Endpoints) betrof een studie, ontworpen om de additionele voordelen te onderzoeken van aliskiren toevoeging bovenop de standaardtherapie van een ACE-remmer of angiotensine-2-receptor blokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nierinsufficiëntie, cardiovasculaire aandoeningen of beide. De studie is voortijdig gestopt wegens een verhoogd risico op bijwerkingen.

Cardiovasculaire sterfte en beroerte werden numeriek vaker aangetroffen in de aliskiren groep dan in de placebo groep en bijwerkingen cq ernstige bijwerkingen van interesse (hyperkaliëmie, hypotensie en nierinsufficiëntie) werden vaker gerapporteerd in de aliskiren groep dan in de placebo groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt irbesartan goed geabsorbeerd: onderzoeken naar de absolute biologische beschikbaarheid resulteerden in waarden van 60-80%. Gelijktijdig voedselgebruik had geen belangrijke invloed op de biologische beschikbaarheid van irbesartan. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 96%, met verwaarloosbare binding aan cellulaire bloedcomponenten. Het verdelingsvolume is 53-93 liter. 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.

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 éénmaal-daagse doseringsschema. Een beperkte cumulatie van irbesartan (< 20%) in het plasma wordt gezien na herhaalde éénmaal-daagse toediening. In een studie werd bij vrouwelijke hypertensiepatiënten een iets hogere irbesartanplasmaconcentratie gezien. Echter, de halfwaardetijd en cumulatie van irbesartan bleven ongewijzigd. Voor vrouwen is geen dosisaanpassing nodig. De AUC- en C_{max}-waarden van irbesartan waren in ouderen personen (≥ 65 jaar) iets hoger dan in jonge personen (18-40 jaar). Echter, de terminale halfwaardetijd was niet belangrijk gewijzigd. Voor oudere patiënten is dosisaanpassing niet nodig.

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 is bestudeerd in 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 in volwassen patiënten behandeld met 150 mg irbesartan per dag. Een beperkte accumulatie van irbesartan (18%) in plasma werd gezien na herhaald eenmaal daags doseren.

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

Verminderde leverfunctie: bij patiënten met lichte tot matige cirrose zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet belangrijk gewijzigd. Er zijn geen onderzoeken verricht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

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 in ratten en ≥ 100 mg/kg/dag in makaken) een vermindering van rode bloedcellenparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet).

Bij zeer hoge doses (≥ 500 mg/kg/dag) veroorzaakte irbesartan in 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, welke leidde tot een verminderde nierperfusie. Bovendien induceerde irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen (in ratten bij doses ≥ 90 mg/kg/dag, in makaken bij doses ≥ 10 mg/kg/dag). Al deze veranderingen worden verondersteld te worden veroorzaakt door het farmacologisch effect van irbesartan. Bij therapeutische doseringen bij mensen lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen geen enkele betekenis te hebben.

Er is 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 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.

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

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Carboxymethylcellulosenatrium
Hypromellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose
Titaniumdioxide (E-171)
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC - PVDC / Aluminium - PVDC blisterverpakking

Verpakkingsgrootte van 14, 28, 30, 56 en 98 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

URQUIMA S.A.
Avinguda Camí Reial 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans
(Barcelona - Spanje)
Tel. :+34 93 864 96 92
Fax: + 34 93 864 66 06
e-mail adres: corp@uriach.com

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

RVG 101541 - Irbesartan Urquima 300 mg filmomhulde tabletten

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 oktober 2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 11 april 2012

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.6, 4.8 en 5.1; 12 januari 2018