

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.

Hulpstof met bekend effect:

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

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg irbesartan.

Hulpstof met bekend effect:

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

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan.

Hulpstof met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

75 mg filmomhulde tabletten:

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

De breukstreep is alleen om het breken te vergemakkelijken zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

150 mg filmomhulde tabletten:

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

De breukstreep is alleen om het breken te vergemakkelijken zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

300 mg filmomhulde tabletten:

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

De breukstreep is alleen om het breken te vergemakkelijken zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van renale aandoeningen bij volwassen patiënten met hypertensie en diabetes mellitus type 2 als onderdeel van een behandeling met antihypertensiva (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 daags. Met een dosering van 150 mg eenmaal daags wordt met irbesartan doorgaans een betere 24-uurs bloeddrukcontrole bereikt dan met 75 mg. Vooral bij hemodialysepatiënten en patiënten ouder dan 75 jaar kan echter worden overwogen de behandeling te beginnen met 75 mg.

Bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle gehouden kan worden met eenmaal daags 150 mg, kan de dosis irbesartan verhoogd worden tot 300 mg of kan een ander antihypertensivum worden toegevoegd (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Vooral de toevoeging van een diureticum zoals hydrochloorthiazide bleek een additief effect met irbesartan te hebben (zie rubriek 4.5).

Bij hypertensiepatiënten met diabetes type 2 dient de behandeling te beginnen met 150 mg irbesartan eenmaal daags, en te worden getitreerd tot de voor nierziekten aanbevolen onderhoudsdosering van 300 mg eenmaal daags.

Het bewijs voor het gunstige effect van irbesartan op de nieren bij hypertensiepatiënten met diabetes type 2 is gebaseerd op onderzoek waarbij irbesartan, indien nodig naast andere antihypertensiva, werd gebruikt om de gewenste bloeddruk te bereiken (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, moet een lagere aanvangsdosis (75 mg) overwogen worden.

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Ouderen

Hoewel overwogen dient te worden de behandeling te beginnen met 75 mg bij patiënten die ouder dan 75 jaar zijn, is dosisaanpassing bij ouderen meestal niet nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Irbesartan Sandoz kan eenmaal daags met of zonder voedsel worden 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 rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Irbesartan Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (*glomerular filtration rate*, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie

Vooraf na de eerste dosis kan symptomatische hypotensie optreden bij patiënten met een volume- en/of natriumdepletie als gevolg van een intensieve diuretische behandeling, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen dienen te worden gecorrigeerd voordat irbesartan wordt toegediend.

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogde kans op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met bilaterale stenose van de renale arterie of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Hoewel dit niet is gedocumenteerd voor irbesartan, kan een gelijksoortig effect worden verwacht met angiotensine-II-receptorantagonisten.

Nierfunctiestoornis en niertransplantatie

Als irbesartan wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt een periodieke controle van de hoeveelheid kalium en creatinine in het serum aanbevolen. Er is geen ervaring met de toediening van irbesartan aan patiënten die kort geleden een niertransplantatie hebben ondergaan.

Hypertensiepatiënten met diabetes type 2 en een nieraandoening

Bij analyse van een onderzoek met patiënten met een gevorderde nieraandoening waren de effecten van irbesartan op zowel renale als cardiovasculaire voorvallen niet voor alle subgroepen hetzelfde. Deze bleken vooral minder gunstig voor 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 diabetesische nefropathie.

Hyperkaliëmie

Zoals bij alle geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, kan hyperkaliëmie optreden tijdens de behandeling met irbesartan, vooral in aanwezigheid van een verminderde nierfunctie, uitgesproken proteïnurie als gevolg van een diabetesische nieraandoening, en/of hartfalen. Bij risicopatiënten wordt aanbevolen het serumkalium zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

Hypoglykemie

Irbesartan Sandoz 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).

Intestinaal angio-oedeem

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

Lithium

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

Aorta- en mitralisstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals bij alle vasodilatoren is extra voorzichtigheid nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisstenose, of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren gewoonlijk niet op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van irbesartan niet aanbevolen.

Algemene waarschuwingen

Bij patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening, waaronder stenose van de renale arterie) is de behandeling met angiotensine-converterend-enzymremmers of angiotensine-II-receptorantagonisten die invloed hebben op dit systeem, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.5). Zoals bij alle antihypertensiva kan een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire ziekte leiden tot een myocardinfarct of beroerte.

Gebruik bij patiënten met een donkere huidskleur

Net zoals is waargenomen bij ACE-remmers lijken irbesartan en de andere angiotensine-antagonisten bij patiënten met een donkere huidskleur minder effectief in het verlagen van de bloeddruk dan bij patiënten met een lichte huidskleur, mogelijk doordat bij de negroïde hypertensieve bevolking vaker een laag reninegehalte voorkomt (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap

Therapie met angiotensine-2-receptor-antagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. 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 antagonist-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 (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Irbesartan Sandoz bevat lactose en natrium

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel 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 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; irbesartan is echter veilig toegediend met andere antihypertensiva zoals bètablokkers, langwerkende calciumkanaalblokkers en thiazidediuretica. Een eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie als met de behandeling met irbesartan wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

Aliskiren-bevattende 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 basis van de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudende zoutvervangers of andere middelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijv. heparine) leiden tot een verhoogd serumkalium; dit wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Lithium

Er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en -toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en angiotensine-converterend-enzymremmers. Tot op heden zijn dergelijke effecten in zeer zeldzame gevallen met irbesartan gemeld. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als de combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de serumlithiumwaarden zorgvuldig worden gecontroleerd.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

Wanneer angiotensine-II-antagonisten tegelijk worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, >3g/dag acetylsalicylzuur en niet-selectieve NSAID's), kan een vermindering van het antihypertensieve effect optreden.

Net als met ACE-remmers kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten met NSAID's leiden tot een toegenomen kans op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen en een toename van het serumkalium, vooral bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. De patiënten moeten goed gehydrateerd worden en er moet overwogen worden aan het begin van de nevenbehandeling en regelmatig daarna de nierfunctie te controleren.

Extra informatie over de interacties met irbesartan

In klinisch onderzoek wordt de farmacokinetiek van irbesartan niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. Irbesartan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9, en in mindere mate door glucuronidatie. Er werden geen significante farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen als irbesartan tegelijk werd toegediend met warfarine, een geneesmiddel dat door CYP2C9 wordt gemetaboliseerd. Het effect van CYP2C9-inductoren zoals rifampicine op de farmacokinetiek van irbesartan is niet beoordeeld. De farmacokinetiek van digoxine veranderde niet na 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-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 gecontra-indiceerd 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-receptorantagonisten 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-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.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-2-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan 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-receptorantagonisten heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Irbesartan Sandoz tijdens het geven van borstvoeding, wordt het gebruik van Irbesartan Sandoz niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

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).

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

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen is het onwaarschijnlijk dat Irbesartan Sandoz invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening mee gehouden 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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die gemeld zijn tijdens de post-marketing ervaringen staan ook vermeld. Deze bijwerkingen zijn afgeleid van spontane meldingen.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Niet bekend	trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen	Niet bekend	overgevoelighedsreacties zoals angioedeem, uitslag, jeuk, 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 (flushing)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Soms	hoesten
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	misselijkheid/braken
	Soms	diarree, dyspepsie, brandend maagzuur
	Zelden	intestinaal angio-oedeem
	Niet bekend	dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	Soms	geelzucht
	Niet bekend	hepatitis, abnormale leverfuncties
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Niet bekend	leukocytoclastische vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	pijn aan de skeletspieren*
	Niet bekend	gewrichtspijn, myalgie (soms samenhangend met verhoogde plasma creatinekinase spiegels), spierkrampen
Nier- en urineweg-aandoeningen	Niet bekend	gewrichtspijn, myalgie (soms samenhangend met verhoogde plasma creatinekinase spiegels), spierkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	seksuele stoornis
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 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	Significante 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/skelet-verschijnselen. Bij 1,7% van de hypertensieve patiënten met vergevorderde diabetische nefropathie behandeld met irbesartan, werd een niet klinisch relevante afname van haemoglobine* gezien.

Pediatrie 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

De ervaring bij volwassenen die gedurende 8 weken doseringen kregen tot 900 mg/dag bracht geen toxiciteit aan het licht. Verwacht wordt dat de meest waarschijnlijke symptomen van overdosering hypotensie en tachycardie zijn; ook bradycardie zou kunnen ontstaan.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van overdosering met irbesartan. De patiënt dient zorgvuldig geobserveerd te worden en er dient een symptomatische, ondersteunende behandeling te worden gegeven. Aanbevolen maatregelen zijn o.a. het opwekken van braken en/of maagspoeling. Het gebruik van geactiveerde kool kan nuttig zijn bij de behandeling van een overdosis. Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: geneesmiddelen met een werking op het renine-angiotensinesysteem; angiotensine-II-receptorblokkers, enkelvoudig.

ATC-code: C09CA04.

Werkingsmechanisme

Irbesartan is een krachtige, oraal werkzame, selectieve angiotensine-II-receptorantagonist (type AT1). Naar verwachting blokkeert het alle effecten van het door de AT1-receptor gemedieerde angiotensine II, ongeacht de oorsprong of de syntheseroute van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II (AT1)-receptoren leidt tot een verhoging van de plasmarenine- en angiotensine-II-spiegels, en tot een afname van de aldosteronconcentratie in het plasma. Bij de aanbevolen doseringen worden de serumkaliumspiegels niet significant gewijzigd door irbesartan alleen. Irbesartan heeft geen remmend effect op ACE (kininase II), een enzym dat angiotensine II produceert en bradykinine afbreekt tot inactieve metabolieten. Irbesartan heeft geen metabole activering nodig om werkzaam te zijn.

Klinische werkzaamheid

Hypertensie

Irbesartan verlaagt de bloeddruk met minimale veranderingen in de hartslag. De bloeddrukdaling is dosisafhankelijk bij eenmaaldaagse doseringen en bereikt doorgaans een plateau 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 toediening) in liggende of zittende houding met gemiddeld 8-13/5-8 mm Hg (systolisch/diastolisch) meer dan placebo.

De maximale bloeddruk daling wordt binnen 3-6 uur na toediening bereikt, en het bloeddrukverlagende effect houdt ten minste 24 uur aan. Na 24 uur was de bloeddruk daling 60-70% van de overeenkomstige maximale diastolische en systolische respons bij de aanbevolen doseringen. Eenmaal daagse dosering met 150 mg resulteerde in dal- en gemiddelde 24-uurs effecten die vergelijkbaar waren met tweemaal daagse dosering waarbij de totale dosis hetzelfde was.

Het bloeddrukverlagende effect van irbesartan treedt binnen 1-2 weken op, en het maximale effect wordt 4-6 weken na aanvang van de behandeling bereikt. Het antihypertensieve effect blijft bij langdurige behandeling gehandhaafd. Na staken van de behandeling keert de bloeddruk geleidelijk terug naar de uitgangswaarde. Er is geen reboundhypertensie waargenomen.

De bloeddrukverlagende effecten van irbesartan en thiazidediuretica zijn additief. Bij patiënten van wie de bloeddruk door alleen irbesartan onvoldoende onder controle gehouden kan worden, resulteert een eenmaaldaagse toevoeging van een lage dosis hydrochloorthiazide (12,5 mg) aan irbesartan in een verdere voor placebo gecorrigeerde bloeddrukverlaging tijdens de dalperiode van 7-10/3-6 mm Hg (systolisch/diastolisch).

De werkzaamheid van irbesartan wordt niet beïnvloed door leeftijd of geslacht. Zoals bij alle geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, vertonen zwarte hypertensiepatiënten een duidelijk geringere respons op monotherapie met irbesartan. Als irbesartan tegelijk wordt toegediend met een lage dosis hydrochloorthiazide (bv. 12,5 mg per dag) benadert de antihypertensieve respons van zwarte patiënten die van blanken.

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

Pediatrische patiënten

De daling van de bloeddruk met een getitreerde doeldosering van irbesartan van 0,5 mg/kg (laag), 1,5 mg/kg (middelgroot) en 4,5 mg/kg (hoog) werd gedurende 3 weken beoordeeld bij 318 kinderen en jongeren van 6-16 jaar met hypertensie of een risico op hypertensie (diabetes, hypertensie in de familie). Aan het eind van deze drie weken was de gemiddelde daling t.o.v. de uitgangswaarde in de primaire werkzaamheidsvariabele; de dalwaarde van de systolische bloeddruk in zittende houding (SeSBP), 11,7 mmHg (lage dosis), 9,3 mmHg (middelgrote dosis) en 13,2 mmHg (hoge dosis). Er waren geen significante verschillen tussen deze doseringen. De aangepaste gemiddelde verandering in de dalwaarde van de diastolische bloeddruk in zittende houding (SeDBP) was als volgt: 3,8 mmHg (lage dosis), 3,2 mmHg (middelgrote dosis), 5,6 mmHg (hoge dosis). Gedurende de twee weken daarna, waarin patiënten opnieuw werden gerandomiseerd naar ofwel het werkzame geneesmiddel ofwel placebo, had de placebogroep een toename van resp. 2,4 en 2,0 mmHg van de SeSBP en de SeDBP, vergeleken met veranderingen van resp. +0,1 en -0,3 mmHg bij degenen die irbesartan kregen, ongeacht de dosis (zie rubriek 4.2).

Hypertensie en diabetes type 2 met een nieraandoening

De 'Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)' toont aan dat irbesartan de progressie van een nieraandoening vermindert bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en uitgesproken proteïnurie. IDNT was een dubbelblind, gecontroleerd onderzoek naar morbiditeit en mortaliteit waarin irbesartan, amlodipine en placebo werden vergeleken. Bij 1715 hypertensiepatiënten met diabetes type 2, proteïnurie ≥ 900 mg/dag en serumcreatinine van 1,0-3,0 mg/dl werden de langetermijneffecten (gemiddeld 2,6 jaar) van irbesartan op de progressie van de nieraandoening en de mortaliteit, door welke oorzaak ook, onderzocht. De patiënten werden getitreerd van 75 mg tot een onderhoudsdosering van 300 mg irbesartan, van 2,5 mg tot 10 mg amlodipine, of placebo, voor zover getolereerd werd. De patiënten in alle behandelgroepen kregen 2 tot 4 antihypertensiva (bijv. diuretica, bètablokkers, alfablokkers) om een van tevoren bepaalde beoogde bloeddruk te bereiken van $\leq 135/85$ mmHg of een verlaging van de systolische

bloeddruk met 10 mmHg als deze bij aanvang > 160 mmHg was. Zestig procent (60%) van de patiënten in de placebogroep bereikte deze beoogde bloeddruk, terwijl dit resp. 76% en 78% was bij de groepen die irbesartan of amlodipine kregen. Irbesartan veroorzaakte een significante verlaging van het relatieve risico op het primaire gecombineerde eindpunt van een verdubbeling van het serumcreatinine, terminale nieraandoening (ESRD) 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 risicoverlaging versus placebo ($p=0,024$) en 23% relatieve risicoverlaging vergeleken met amlodipine ($p=0,006$)]. Bij analyse van de individuele componenten van het primaire eindpunt werd geen effect op de mortaliteit waargenomen, terwijl er een positieve trend was bij het verlagen van ESRD en een significante vermindering van de verdubbeling van het serumcreatinine.

Het effect van de behandeling werd beoordeeld bij subgroepen die waren gevormd op grond van geslacht, ras, leeftijd, duur van de diabetes, bloeddruk bij aanvang, serumcreatinine en excretiesnelheid van albumine. Bij de vrouwelijke en zwarte subgroepen, die resp. 32% en 26% van de gehele onderzoeksgroep vertegenwoordigden, bleek geen duidelijk renaal voordeel, hoewel de betrouwbaarheidsintervallen dit niet uitsluiten. Wat betreft het secundaire eindpunt van fatale en niet-fatale cardiovasculaire voorvallen was er geen verschil tussen de drie groepen in de totale populatie, hoewel er, in vergelijking met de placebogroep, in de irbesartangroep bij vrouwen een toegenomen incidentie van niet-fataal myocardinfarct werd gezien, en bij mannen een afgenomen incidentie van niet-fataal myocardinfarct. Bij de vrouwen die irbesartan kregen, werd een verhoogde incidentie van niet-fataal myocardinfarct waargenomen vergeleken met de amlodipinegroep, terwijl ziekenhuisopname vanwege hartfalen in de gehele populatie afnam. Er is echter geen duidelijke verklaring gevonden voor deze bevindingen bij vrouwen.

Het onderzoek 'Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with 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 onderzoek naar de morbiditeit bij 590 patiënten met diabetes type 2, 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 het onderzoek werden de langetermijneffecten (2 jaar) onderzocht van irbesartan op de progressie naar klinische (uitgesproken) proteïnurie (urinaire albumine-excretiesnelheid (UAER) > 300 mg/dag, en een verhoogde UAER van ten minste 30% t.o.v. de uitgangswaarde). De van tevoren vastgestelde beoogde bloeddruk was $\leq 135/85$ mmHg. Indien nodig werden extra antihypertensiva (met uitzondering van ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten en dihydropyridinecalciumblokkers) toegevoegd om de beoogde bloeddruk te bereiken. Terwijl in alle behandelgroepen vergelijkbare bloeddrukwaarden werden verkregen, bereikten minder proefpersonen die irbesartan 300 mg kregen (5,2%) het eindpunt van uitgesproken proteïnurie dan in de placebogroep (14,9%) of in de groep die irbesartan 150 mg kreeg (9,7%), wat een relatieve risicoverlaging van 70% aantoont bij de hogere dosering versus placebo ($p = 0,0004$). Gedurende de eerste drie maanden van de behandeling werd geen bijkomende verbetering van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) waargenomen. De vertraging van de progressie naar klinische proteïnurie was na drie maanden al duidelijk, en hield gedurende de periode van 2 jaar aan. De regressie naar normoalbuminurie (< 30 mg/dag) kwam vaker voor bij de groep die irbesartan 300 mg kreeg (34%) dan bij 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: onderzoek naar de absolute biologische beschikbaarheid gaf waarden van circa 60-80% te zien. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen significante invloed op de biologische beschikbaarheid van irbesartan.

Distributie

De binding aan plasmaproteïnen is ongeveer 96%, met een 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 radioactiviteit in het plasma worden toegeschreven aan onveranderd irbesartan. Irbesartan wordt door glucuronidering en oxidatie in de lever omgezet. De belangrijkste circulerende metabooliet 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 een lineaire, dosisafhankelijke farmacokinetiek in het dosisbereik van 10-600 mg. Er werd bij doseringen hoger dan 600 mg (tweemaal de maximale aanbevolen dosering) een minder dan proportionele toename van de orale absorptie waargenomen; het mechanisme hiervan is niet bekend. Maximale plasmaconcentraties worden 1,5-2 uur na orale toediening bereikt. De totale lichaamsklaring en de renale klaring zijn resp. 157-176 en 3-3,5 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van irbesartan bedraagt 11-15 uur. Steady-state-plasmaconcentraties worden binnen 3 dagen na aanvang van een eenmaaldaags doseringsschema bereikt. Er is een beperkte accumulatie van irbesartan (< 20%) waargenomen in het plasma na herhaalde eenmaaldaagse dosering. Bij een onderzoek werden iets hogere plasmaconcentraties van irbesartan waargenomen bij vrouwelijke hypertensiepatiënten. Er was echter geen verschil in de halfwaardetijd en de accumulatie van irbesartan. Bij vrouwelijke patiënten is geen dosisaanpassing nodig. De AUC- en C_{max}-waarden van irbesartan waren bij oudere patiënten (> 65 jaar) ook iets hoger dan bij jonge patiënten (18-40 jaar). De terminale halfwaardetijd veranderde echter niet significant. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig.

Eliminatie

Irbesartan en zijn metabolieten worden zowel biliair als renaal geëlimineerd. Na orale of intraveneuze toediening van ^{14}C -irbesartan wordt circa 20% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en de rest in de feces. Minder dan 2% van de dosis wordt als onveranderd irbesartan in de urine uitgescheiden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van irbesartan is beoordeeld bij 23 kinderen met hypertensie na toediening van enkelvoudige en meervoudige dagelijkse doses irbesartan (2 mg/kg) tot een maximale dagelijkse dosis van 150 mg gedurende vier weken. Van deze 23 kinderen konden er 21 beoordeeld worden voor een vergelijking van de farmacokinetiek met die bij volwassenen (twaalf kinderen ouder dan 12 jaar, negen kinderen van 6-12 jaar). De uitkomsten toonden aan dat de C_{max}, de AUC en de klaring vergelijkbaar waren met die bij volwassen patiënten die dagelijks 150 mg irbesartan kregen. Er werd een beperkte accumulatie van irbesartan (18%) waargenomen in het plasma na herhaalde eenmaaldaagse dosering.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en patiënten die hemodialyse ondergaan, veranderen de farmacokinetische parameters van irbesartan niet significant. Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een lichte tot matige cirrose veranderen de farmacokinetische parameters van irbesartan niet significant. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er waren geen aanwijzingen voor een abnormale systemische of doelorgaantoxiciteit bij klinisch relevante doseringen. Bij niet-klinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten hoge doses irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag bij ratten en ≥ 100 mg/kg/dag bij makaken) een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Bij zeer hoge doseringen (≥ 500 mg/kg/dag) veroorzaakte irbesartan bij ratten en makaken degeneratieve veranderingen in de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distensie, basofiele tubuli, verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine), en deze worden beschouwd als secundair aan het hypotensieve effect van de werkzame stof dat leidde tot een verminderde renale perfusie. Bovendien veroorzaakte irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen (bij ratten bij ≥ 90 mg/kg/dag en bij makaken bij ≥ 10 mg/kg/dag). Aangenomen wordt dat al deze veranderingen veroorzaakt worden door de farmacologische werking van irbesartan. Bij therapeutische doseringen van irbesartan bij de mens lijkt de hyperplasie/hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen niet relevant te zijn.

Er waren geen aanwijzingen voor mutageniteit, clastogeniteit of carcinogeniteit.

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

Dieronderzoek met irbesartan liet voorbijgaande toxische effecten zien (verhoogde cavitatie van het nierbekken, hydro-ureter of subcutaan oedeem) bij rattenfoetussen, die na de geboorte verdwenen. Bij

konijnen werd abortus of vroegtijdige resorptie gezien bij doseringen die bij het moederdier een significante toxiciteit veroorzaakten, waaronder mortaliteit. Bij ratten of konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Microkristallijne cellulose, gesilicificeerd
Lactosemonohydraat
Croscarmellose natrium
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 6000
Titaniumdioxide (E171)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
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 in een doos of in een HDPE-fles met PP schroefdop.

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten.
Unit dose blisterverpakking: 56x1 en 100x1 filmomhulde tabletten.
Fles: 100 en 250 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 101864 (75 mg)
RVG 101865 (150 mg)
RVG 101866 (300 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 juni 2009
Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 januari 2025.