

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Irbesof 75 mg, filmomhulde tabletten
 Irbesof 150 mg, filmomhulde tabletten
 Irbesof 300 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg irbesartan.
 Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg irbesartan.
 Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Irbesof 75 mg: wit, ovaal, biconvex, filmomhulde tabletten, 5,2 x 10 mm, met opdruk 'I' aan de ene kant en '75' aan de andere kant.

Irbesof 150 mg: wit, ovaal, biconvex, filmomhulde tabletten, 6,5 x 12,7 mm, met opdruk 'I' aan de ene kant en '150' aan de andere kant.

Irbesof 300 mg: wit, ovaal, biconvex, filmomhulde tabletten, 8,2 x 16,00 mm met opdruk 'I' aan de ene kant en '300' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Irbesof 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 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 of zonder voedsel. Met irbesartan in een dosering van 150 mg eenmaal daags wordt doorgaans een betere 24-uurs bloeddrukcontrole bereikt dan met 75 mg. Echter, er kan overwogen worden de behandeling met

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 2 van 16

75 mg te beginnen, met name bij patiënten die hemodialyse ondergaan en bij oudere patiënten boven de 75 jaar.

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

Het bewijs voor het gunstige effect van irbesartan op de nieren bij hypertensiepatiënten met type 2 diabetes 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 kan een lagere aanvangsdosis (75 mg) overwogen worden (zie rubriek 4.4).

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.

Oudere patiënten:

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

Pediatrische patiënten:

Irbesof mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten omdat de veiligheid en werkzaamheid nog niet zijn vastgesteld bij patiënten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar. 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. De tablet moet met voldoende vloeistof (bv. een glas water) worden ingenomen. 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).

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 3 van 16

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie: vooral na de eerste dosis kan symptomatische hypotensie optreden bij patiënten met een volume- en/of natriumdepletie als gevolg van een intensieve diureticabehandeling, 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 vastgesteld voor irbesartan kan een gelijksoortig effect worden verwacht met angiotensine-2-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 kortgeleden een niertransplantatie hebben ondergaan.

Hypertensiepatiënten met type 2 diabetes en nefropathie: bij analyse van een onderzoek met patiënten met een gevorderde nefropathie waren de effecten van irbesartan op zowel renale als cardiovasculaire voorvallen niet voor alle subgroepen hetzelfde. Ze bleken vooral minder gunstig voor 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 hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (inclusief acuut 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 gelijktijdig te worden gebruikt door patiënten met diabetische 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 diabetische nefropathie, en/of hartfalen. Bij risicopatiënten wordt aanbevolen het serumkalium zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

Hypoglycemie: Irbesartan kan hypoglycemie 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).

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 4 van 16

Lithium: de combinatie van lithium en Irbesartan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie: zoals bij alle vasodilatoren is extra voorzichtigheid nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme: patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren gewoonlijk niet op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van Irbesartan niet aanbevolen.

Algemeen: bij patiënten van wie de vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggende nieraandoening, inclusief stenose van de renale arterie) is de behandeling met angiotensine-converterend-enzymremmers of angiotensine-2-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 (CVA).

Zoals werd waargenomen bij ACE-remmers zijn irbesartan en de andere angiotensine-2-receptorantagonisten bij negroïde patiënten duidelijk minder effectief bij het verlagen van de bloeddruk dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk doordat een laag reninegehalte bij de hypertensieve negroïde bevolking vaker voorkomt (zie rubriek 5.1).

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

Pediatrische patiënten: irbesartan is onderzocht bij pediatriese populaties van 6 tot 16 jaar, maar de huidige gegevens zijn onvoldoende om uitgebreid gebruik bij kinderen te ondersteunen totdat meer gegevens beschikbaar zijn (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2).

Irbesof bevat natrium: dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' 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; 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 van hypotensie als met de behandeling met Irbesartan wordt begonnen (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

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 5 van 16

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 acuut 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 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 (bv. heparine) leiden tot een verhoogd serumkalium, en 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-enzym-remmers (ACE-remmers). 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-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): wanneer angiotensine-2-antagonisten tegelijk worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3g/dag) en niet-selectieve NSAID's) kan een vermindering van het antihypertensieve effect optreden.

Zoals bij alle ACE-remmers kan het gelijktijdig gebruik van angiotensine-2-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een toegenomen kans op verslechtering van de nierfunctie, inclusief 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 aandacht worden besteed aan het volgen van de nierfunctie aan het begin van de combinatiebehandeling en regelmatig daarna.

Repaglinide: irbesartan kan OATP1B2 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).

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 6 van 16

Het gebruik van angiotensine-2-receptorantagonisten (AIIRA's) gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's is gecontraïndiceerd 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 in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptorantagonisten (AIIRA's) kunnen bij deze klasse van geneesmiddelen gelijksoortige risico's bestaan. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve behandeling.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's 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 aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding:

Aangezien er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Irbesof tijdens het geven van borstvoeding, wordt Irbesof afgeraden 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 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

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen zal Irbesartan hier waarschijnlijk geen nadelige invloed op hebben. Tijdens het autorijden of het bedienen van machines moet rekening worden gehouden met het feit dat tijdens de behandeling duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerd onderzoek van patiënten met hypertensie was de incidentie van bijwerkingen tussen de irbesartangroep (56,2%) en de placebogroep (56,5%) dezelfde. Staken van de behandeling

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 7 van 16

vanwege klinische bijwerkingen of afwijkende laboratoriumtesten kwam bij de patiënten die irbesartan gebruikten minder vaak voor (3,3%) dan bij de patiënten met placebo (4,5%). De incidentie van bijwerkingen hield geen verband met de dosis (in het aanbevolen dosisbereik) of met geslacht, leeftijd, ras of behandelduur.

Bij diabetische hypertensiepatiënten 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.

Onderstaande lijst toont de bijwerkingen die werden gemeld in placebogecontroleerd onderzoek waarin 1965 hypertensiepatiënten irbesartan kregen. De bijwerkingen met een * hebben betrekking op de bijwerkingen die bovendien gemeld werden bij > 2% van de diabetespatiënten met hypertensie, chronische nierinsufficiëntie en proteïnurie, en meer dan bij de placebogroep.

Het voorkomen van bijwerkingen zoals hierna beschreven is omschreven volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen 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.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Niet bekend: anemie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem, uitslag, jeuk, anafylactische reactie, anafylactische shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: hyperkaliëmie, hypoglycemie

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)

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 8 van 16

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 leverfuncties

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend: leukocytoclastische vasculitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: pijn in de skeletspieren*
Niet bekend: gewrichtspijn, myalgie (soms samenhangend met verhoogde plasma creatine kinase spiegels), spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: seksuele dysfunctie

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: 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.

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 9 van 16

Pediatrische patiënten:

In een gerandomiseerd onderzoek met 318 kinderen en jongeren van 6 tot 16 jaar met hypertensie kwamen de volgende bijwerkingen voor in de 3 weken durende dubbelblinde fase: hoofdpijn (7,9%), hypotensie (2,2%), duizeligheid (1,9%), hoesten (0,9%). In de 26 weken durende open-label periode van dit onderzoek waren de meest frequent waargenomen laboratoriumafwijkingen een toename van creatinine (6,5%) en verhoogde creatininekinasewaarden bij 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 na 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 na een overdosis. Irbesartan wordt niet verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-2-antagonisten, enkelvoudig.
ATC-code: C09C A04.

Werkingsmechanisme:

Irbesartan is een krachtige, oraal werkzame, selectieve angiotensine-2-receptorantagonist (type AT₁). Verwacht wordt dat irbesartan alle effecten van het door de AT₁-receptor gemedieerde angiotensine 2 blokkeert, ongeacht de oorsprong of de synthesroute van angiotensine 2. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-2 (AT₁)-receptoren leidt tot een verhoging van de plasmarenine- en angiotensine-2-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 2 produceert en bradykinine afbreekt tot inactieve metabolieten. Irbesartan heeft geen metabole activering nodig om werkzaam te zijn.

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 10 van 16

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Hypertensie

Irbesartan verlaagt de bloeddruk met minimale veranderingen in de hartslag. De bloeddrukdaling is dosisafhankelijk bij eenmaal daagse doseringen, en bereikt doorgaans een plateau bij doseringen boven 300 mg. Doseringen van 150-300 mg eenmaal daags verlagen de bloeddruk tijdens de dalperiode (d.w.z. 24 uur na toediening) zowel in liggende als in zittende houding met gemiddeld 8-13/5-8 mmHg (systolisch/diastolisch) meer dan bij placebo.

De maximale bloeddrukdaling wordt binnen 3-6 uur na inname bereikt, en het bloeddrukverlagend effect houdt ten minste 24 uur aan. Na 24 uur was de bloeddrukdaling 60-70% van de corresponderende maximale diastolische en systolische respons bij de aanbevolen doseringen. Eenmaal daagse dosering met 150 mg leidde tot 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 rebound-hypertensie waargenomen.

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

Pediatrie patiënten

De bloeddrukdaling met een getitreerde doeldosering van irbesartan van 0,5 mg/kg (lage dosis), 1,5 mg/kg (middelgrote dosis) en 4,5 mg/kg (hoge dosis) werd gedurende 3 weken beoordeeld bij 318 kinderen en jongeren van 6-16 jaar met hypertensie of een risico van 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 werkzaamheid variabel; de dalwaarde van de systolische bloeddruk in zittende houding (SeSBP) was 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 naar placebo, had de placebogroep een toename van resp. 2,4 en 2,0

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 11 van 16

mmHg van de SeSBP en de SeDBP, vergeleken met veranderingen van resp. +0,1 en -0,3 mmHg bij degenen die irbesartan kregen (zie rubriek 4.2).

Hypertensiepatiënten en type 2 diabetes met nefropathie

De ‘Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)’ toont aan dat irbesartan de progressie van nefropathie vermindert bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en uitgesproken proteïnurie. IDNT was een dubbelblind, gecontroleerd onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit waarin irbesartan, amlodipine en placebo werden vergeleken. Bij 1715 hypertensiepatiënten met type 2 diabetes, proteïnurie \geq 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 nefropathie en mortaliteit onderzocht. De patiënten werden, voor zover getolereerd werd, getitreerd van 75 mg tot een onderhoudsdosering van 300 mg irbesartan, van 2,5 mg tot 10 mg amlodipine, of placebo. De patiënten in alle behandelgroepen kregen 2 tot 4 antihypertensiva (bv. 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 van het primaire gecombineerde eindpunt van een 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 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 terminale nefropathie en een significante vermindering van de verdubbeling van het serumcreatinine.

Het effect van de behandeling werd beoordeeld bij subgroepen die werden gevormd op grond van geslacht, ras, leeftijd, duur van de diabetes, bloeddruk bij aanvang, serumcreatinine en excretiesnelheid van albumine. Bij de vrouwelijke en donkere huidskleur 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 significant 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 en beroerte waargenomen vergeleken met de amlodipinegroep, terwijl de ziekenhuisopname vanwege hartfalen in de gehele populatie was afgenomen. 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 type 2 diabetes, microalbuminurie (30-300 mg/dag) en een normale nierfunctie (serumcreatinine \leq 1,5 mg/dl bij mannen en $<$ 1,1 mg/dl bij vrouwen). In 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

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 12 van 16

vastgestelde beoogde bloeddruk was $\leq 135/85$ mmHg. Indien nodig werden extra antihypertensiva (met uitzondering van ACE-remmers, angiotensine-2-receptorantagonisten en dihydropyridinecalciumblokkers) toegevoegd om de beoogde bloeddruk te bereiken. Terwijl in alle behandelgroepen vergelijkbare bloeddrukwaarden werden verkregen, werd bij minder proefpersonen die irbesartan 300 mg kregen (5,2%) het eindpunt van uitgesproken proteïnurie bereikt dan in de placebogroep (14,9%) of in de groep die irbesartan 150 mg kreeg (9,7%), wat een relatieve risicoverlaging van 70% versus placebo ($p = 0,0004$) aantoont bij de hogere dosering. Een bijkomende verbetering van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) werd gedurende de eerste drie maanden van de behandeling niet 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)

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 Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET betrof een studie in patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of patiënten met type 2 diabetes mellitus in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D betrof een studie in patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben een verhoogd risico aangetoond op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie 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 nefropathie dienen derhalve geen ACE-remmers en angiotensine-2-receptor blokkers gelijktijdig gebruikt te worden.

De ALTITUDE studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease 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 werd 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, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierinsufficiëntie) vaker werden gerapporteerd in de aliskiren groep dan in de placebo groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt irbesartan goed geabsorbeerd: onderzoek naar de absolute biologische beschikbaarheid gaf waarden tot circa 60-80% te zien. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen significante invloed op de biologische beschikbaarheid van irbesartan.

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 13 van 16

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 de lever gemetaboliseerd via glucuronideconjugatie en oxidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is irbesartanglucuronide (ongeveer 6%). *In-vitro*-onderzoek geeft aan dat irbesartan voornamelijk wordt geoxideerd door het cytochroom-P450-enzym CYP2C9; het iso-enzym CYP3A4 heeft een verwaarloosbaar effect.

Lineariteit/non-lineariteit

Irbesartan heeft een lineaire, dosisafhankelijke farmacokinetiek in het dosisbereik van 10 – 600 mg. Bij doseringen hoger dan 600 mg (tweemaal de maximale aanbevolen dosering) werd een minder dan proportionele toename van de orale absorptie waargenomen; het mechanisme hiervan is niet bekend. 1,5-2 uur na orale toediening worden maximale plasmaconcentraties 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. Binnen 3 dagen na aanvang van een eenmaal daags doseringsschema worden steady-state-plasmaconcentraties bereikt. Er werd een beperkte accumulatie van irbesartan (< 20%) waargenomen in het plasma na herhaalde eenmaal daagse dosering. Bij een onderzoek werden bij vrouwelijke hypertensiepatiënten iets hogere plasmaconcentraties van irbesartan waargenomen. 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 was echter niet significant veranderd. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig.

Eliminatie

Irbesartan en zijn metabolieten worden zowel biliair als renaal geëlimineerd. Na orale of intraveneuze toediening van ¹⁴C-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.

Pediatrische patiënten:

De farmacokinetiek van irbesartan werd 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 tussen 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

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 14 van 16

een beperkte accumulatie van irbesartan (18%) waargenomen in het plasma na herhaalde eenmaal daagse dosering.

Verminderde nierfunctie:

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

Verminderde leverfunctie:

Bij patiënten met een lichte tot matige cirrose zijn de farmacokinetische parameters van irbesartan niet significant gewijzigd. 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 het geneesmiddel 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 van 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 liet voorbijgaande toxische effecten zien (verhoogde cavities van het nierbekken, de hydro-ureter of subcutaan oedeem) bij ratfoetussen, die na de geboorte verdwenen. Bij konijnen werd abortus of vroegtijdige resorptie gezien bij doseringen die bij het moederdier een significante toxiciteit veroorzaakten, inclusief mortaliteit. Bij ratten of konijnen werden geen teratogene effecten waargenomen.

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 15 van 16

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Croscarmellose natrium (E468)
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Mannitol (E421)
Magnesiumstearaat (E572)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E551)

Tabletomhulling:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC/PVdC-Alu doordrukstrips)
Tabletflacons (HDPE) met droogmiddel en LDPE dop
Verpakkingsgrootten:

Doordrukstrips:

Irbesof 75 mg, filmomhulde tabletten: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletten
Irbesof 150 mg, filmomhulde tabletten: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletten
Irbesof 300 mg, filmomhulde tabletten: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletten

Tabletten fles:

Irbesof 75 mg, filmomhulde tabletten: 30, 60, 250 tabletten
Irbesof 150 mg, filmomhulde tabletten: 30, 60, 250 tabletten
Irbesof 300 mg, filmomhulde tabletten: 30, 60, 250 tabletten

Irbesof 75 mg, 150 mg, 300 mg filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Pag. 16 van 16

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Leiden Pharma B.V.
Galileiweg 8
2333 BD Leiden
Nederland

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

Irbesof 75 mg, filmomhulde tabletten: RVG 113082
Irbesof 150 mg, filmomhulde tabletten: RVG 113083
Irbesof 300 mg, filmomhulde tabletten: RVG 113084

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 september 2013
Datum van laatste verlenging: 3 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 13 januari 2022.