1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aprovel 300 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg irbesartan.

Hulpstof met bekend effect: 102,00 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Wit tot gebroken wit, biconvex en ovaal van vorm, met aan één kant een hart ingeslagen en aan de andere kant het nummer 2873.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aprovel is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis bedraagt 150 mg éénmaal daags, met of zonder voedsel. Een dosis van éénmaal daags 150 mg Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel 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 Aprovel 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

De veiligheid en werkzaamheid van Aprovel 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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzamestof, of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van Aprovel met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubriek 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 Aprovel begonnen wordt.

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

Nierfunctieverlies en niertransplantatie: als Aprovel wordt gebruikt bij patiënten met nierfunctieverlies, wordt periodieke controle van de serumkalium- en serumcreatininespiegels aanbevolen. Er is geen ervaring met de toediening van Aprovel 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 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 rubriek 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Hyperkaliëmie: zoals bij andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan hyperkaliëmie optreden tijdens de behandeling met Aprovel. 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).

Hypoglykemie: Aprovel 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 Aprovel (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 Aprovel worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Lithium: de combinatie van lithium en Aprovel 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 Aprovel 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 ACE-remmers of angiotensine-2-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 ACE-remmers, zijn irbesartan en de andere angiotensine-2-receptorantagonisten duidelijk minder effectief in verlaging van de bloeddruk bij patiënten met een donkere huidskleur dan bij patiënten met een lichte huidskleur, mogelijk als gevolg van de hogere prevalentie van een laag-renine status in de zwarte hypertensieve populatie (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 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 antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Pediatrische patiënten: 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).

Hulpstoffen:
Aprovel 300 mg filmomhulde tablet bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Aprovel 300 mg filmomhulde tablet natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica en andere antihypertensiva: andere antihypertensiva kunnen het hypotensieve effect van irbesartan vergroten, hoewel Aprovel 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 Aprovel begonnen wordt (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 rubriek 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-2-receptorantagonisten 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-2-receptorantagonisten 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.

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

Aanvullende informatie over interacties met irbesartan: in klinische onderzoeken werd de farmacokinetiek van irbesartan niet beïnvloed door hydrochloorthiazide. Irbesartan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en in mindere mate door glucuronidering. Er 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 (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-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, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceren (zie rubriek 5.3).

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

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 Aprovel tijdens het geven van borstvoeding wordt Aprovel 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

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

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met hypertensie was er over het algemeen geen verschil in de incidentie van bijwerkingen tussen de irbesartangroep (56,2%) en de placebogroep (56,5%). Staken als gevolg van klinische 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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000). 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 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 mediastinumaandoeningen
Soms: hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen
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 onderhuidaandoeningen
Niet bekend: leukocytoclastische vasculitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Vaak: pijn aan 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 disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: vermoeidheid
Soms: pijn op de borst

Onderzoeken
Zeer vaak: Hyperkaliëmie* kwam vaker voor bij diabetespatiënten die behandeld werden met irbesartan ten opzichte van placebo. Bij hypertensieve diabetespatiënten met microalbuminurie en normale nierfunctie kwam hyperkaliëmie (≥ 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 nierinsufficiëntieen uitgesproken proteïnurie kwam hyperkaliëmie (≥ 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 voorkomende 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
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl.

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 Aprovel. 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-2-antagonisten, enkelvoudig, ATC-code: C09C A04

Werkingsmechanisme: irbesartan is een potente, oraal werkzame, selectieve angiotensine-2-receptor (type AT_1)-antagonist. Naar verwachting blokkeert het alle effecten van angiotensine-2 die tot stand komen via de AT_1-receptor, ongeacht de oorsprong of syntheseroute van angiotensine-2. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-2 (AT_1)-receptoren leidt tot een verhoging van plasmareninespiegels en angiotensine-2-spiegels en in een afname van de plasma-aldosteronconcentratie. Bij de aanbevolen doseringen worden de serumkaliumspiegels niet belangrijk beïnvloed door irbesartan alleen. Irbesartan remt niet het ACE (kininase-II), een enzym dat angiotensine-2 genereert en tevens bradykinine afbreekt tot onwerkzame metabolieten. 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 Aprovel 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 Aprovel 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 aktieve 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 Aprovel, amlodipine en placebo werden vergeleken. Bij 1.715 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes, proteïnurie ≥ 900 mg/dag en serumcreatininewaarden van 1,0–3,0 mg/dl, werden de lange termijn effecten (gemiddeld 2,6 jaar) van Aprovel op de progressie van nefropathie en mortaliteit onderzocht. Patiënten werden getitreerd van 75 mg naar een onderhoudsdosering van 300 mg Aprovel, 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 ≤ 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 studiepopulatie vertegenwoordigden, was een gunstig effect op de nier niet duidelijk, hoewel de betrouwbaarheidsintervallen dit niet uitsluiten. Voor het secundaire eindpunt van fatale en niet-fatale cardiovasculaire voorvallen, was er geen 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 morbiditeits onderzoek bij 590 patiënten met type 2 diabetes, microalbuminurie (30-300 mg/dag) en normale nierfunctie (serum creatinine ≤ 1,5 mg/dl in mannen en < 1,1 mg/dl in vrouwen). Het onderzoek betrof de lange termijn effecten (2 jaar) van Aprovel 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 ≤ 135/85 mmHg. Indien nodig werden, om de streefbloeddrukwaarde te bereiken, extra antihypertensiva (m.u.v. ACE-remmers, angiotensine-2-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 Aprovel 300 mg groep (34%) dan in de placebogroep (21%).

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

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.
ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

Irbesartan vertoont lineaire en dosisafhankelijke farmacokinetiek over het doseringsbereik van 10 tot 600 mg. Er werd een minder dan proportionele verhoging gezien van de absorptie na inname van doses groter dan 600 mg (tweemaal de maximaal aanbevolen dosering); het mechanisme hierachter is niet bekend. 1,5-2 uur na orale toediening worden maximale plasmaconcentraties bereikt. De totale lichaamsklaring en de klaring door de nier bedragen respectievelijk 157-176 en 3-3,5 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van irbesartan bedraagt 11-15 uur. 'Steady state'-plasmaconcentraties worden bereikt binnen drie dagen na aanvang van het 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.

Eliminatie

Irbesartan en zijn metabolieten worden zowel via de lever als via de nieren uitgescheiden. Zowel na orale als na IV-toediening van ^{14}C-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

In niet-klinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten hoge doses irbesartan een vermindering van rode bloedcelparameters. Zeer hoge doses veroorzaakte in ratten en makaken degeneratieve veranderingen in de nieren (zoals interstitiële nefritis, tubulaire distentie, basofiele tubuli, verhoogde ureum- en creatinineplasmaconcentraties); deze worden verondersteld secundair te zijn aan het hypotensieve effect van irbesartan, welke leidde tot een verminderde nierperfusie. Bovendien induceerde irbesartan hyperplasie/hypertrofie van de juxtaglomerulaire cellen. Deze bevinding werd verondersteld te worden veroorzaakt door het farmacologisch effect van irbesartan met weinig klinische betekenis.

Er is geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniteit.

In onderzoeken bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden de vruchtbaarheid en reproductieve prestaties niet beïnvloed. Dieronderzoek met irbesartan lieten voorbijgaande toxische effecten (vergrote nierbekkenholte, hydro-ureter of subcutaan oedeem) zien op ratfoetussen, welke verdwenen na de geboorte. Bij konijnen werd abortus of vroege resorptie gezien bij doseringen die bij het moederdier belangrijke toxiciteit, waaronder de dood, veroorzaakten. Er werden geen teratogene effecten gezien bij ratten en konijnen. Onderzoeken bij dieren tonen aan dat radioactief gelabelde irbesartan wordt aangetroffen in de foetussen van ratten en konijnen. Irbesartan wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Carboxymethylcellulosenatrium
Hypromellose
Siliciumdioxide
Magnesiumstearaat.

Filmomhulling:
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3000
Cera carnauba.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 14 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.
Doos met 28 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.
Doos met 56 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.
Doos met 84 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.
Doos met 90 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.
Doos met 98 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.
Doos met 56 x 1 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

EU/1/97/046/026-030
EU/1/97/046/033
EU/1/97/046/036
EU/1/97/046/039

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

Datum van eerste vergunning: 27 augustus 1997
Datum van laatste hernieuwing: 27 augustus 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15/01/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau http://www.ema.europa.eu/.

1