

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CoAprovel 300 mg/25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 53,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosafarbene, bikonvexe, oval geformte Tablette mit Prägung, auf der einen Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2788.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Diese fixe Kombination ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

CoAprovel kann einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d. h. Irbesartan und Hydrochlorothiazid) ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Hydrochlorothiazid oder Irbesartan 150 mg allein nicht ausreichend eingestellt ist.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan 300 mg oder CoAprovel 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit CoAprovel 300 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.

Höhere Dosierungen als 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich werden nicht empfohlen.

Wenn erforderlich, kann CoAprovel zusammen mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

## Spezielle Patientengruppen

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Wegen seines Bestandteils Hydrochlorothiazid wird CoAprovel nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) empfohlen. Bei diesen Patienten sind Schleifendiuretika vorzuziehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

CoAprovel ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht indiziert. Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von CoAprovel ist bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von CoAprovel erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

CoAprovel wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat)
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Leberzirrhose und Cholestase
- Die gleichzeitige Anwendung von CoAprovel mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Hypotonie-Patienten mit Volumenmangel: Die Anwendung von CoAprovel wurde in seltenen Fällen mit dem Auftreten einer symptomatischen Hypotonie bei Patienten mit Bluthochdruck ohne weitere Risikofaktoren für eine Hypotonie in Verbindung gebracht. Erwartungsgemäß kann eine symptomatische Hypotonie bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch hoch dosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Beginn einer Therapie mit CoAprovel ausgeglichen werden.

Nierenarterienstenose – renovaskuläre Hypertonie: Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Obwohl dies für CoAprovel nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Wenn CoAprovel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium-, -kreatinin- und -harnsäurespiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von CoAprovel bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor. CoAprovel sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Azotämie auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte diese fixe Kombination bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min, aber < 60 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion: Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- oder Elektrolytspiegels zu einem Coma hepaticum führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen mit CoAprovel vor.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie: Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus: Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von CoAprovel nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte: Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz führen. Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden. Irbesartan kann Hypoglykämien induzieren, insbesondere bei Diabetikern. Bei Patienten, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden, sollte eine angemessene Blutzuckerüberwachung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung des Insulins oder Antidiabetikums kann erforderlich sein, wenn dies angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Erhöhung des Cholesterin- oder Triglyceridspiegels wurde mit einer Thiaziddiuretika-Behandlung in Verbindung gebracht, wobei aber unter einer Dosis von 12,5 mg, wie in CoAprovel enthalten, nur geringe oder keine derartigen Effekte berichtet wurden.

Bei bestimmten Patienten kann unter Behandlung mit Thiaziddiuretika eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Elektrolytstörungen: Wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sollten in angemessenen Intervallen die Serumelektrolytspiegel bestimmt werden.

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) hervorrufen. Warnzeichen für eine Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche,

Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl sich unter Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Irbesartan eine diuretikainduzierte Hypokaliämie reduzieren. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten unter forcierter Diurese, Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder ACTH. Umgekehrt kann durch Irbesartan, eine Wirkkomponente von CoAprovel, eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine entsprechende Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder Salzersatzpräparate, die Kalium enthalten, sollten mit Vorsicht zusammen mit CoAprovel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Irbesartan eine diuretikainduzierte Hyponatriämie verringert oder verhindert. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht ausgeprägt und muss nicht behandelt werden.

Thiaziddiuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und vorübergehend zu einer leichten Erhöhung des Serumkalziumspiegels führen, auch wenn keine Störung des Kalziumstoffwechsels bekannt ist. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Zeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiaziddiuretika sollten vor einer Kontrolle der Funktion der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden.

Thiaziddiuretika erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium. Dies kann eine Hypomagnesiämie hervorrufen.

#### Intestinales Angioödem:

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich CoAprovel, behandelt wurden, wurde über ein intestinales Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten stellten sich mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall vor. Die Symptome klangen nach Absetzen der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollten CoAprovel abgesetzt und eine entsprechende Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind.

Lithium: Die Kombination von Lithium und CoAprovel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest: Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, könnte bei einem Dopingtest zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Allgemein: Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenkrankheit einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.5). Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit und ohne anamnestisch bekannte Allergie oder Bronchialasthma auftreten, sind aber bei Patienten, bei denen dies in der Anamnese bekannt ist, eher wahrscheinlich.

Eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Thiaziddiuretika berichtet.

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden nach Einnahme von Thiaziddiuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Photosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden. Wenn eine weitere Einnahme des Diuretikums als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, dem Sonnenlicht oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzte Hautpartien zu schützen.

Schwangerschaft: Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AIIRA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AIIRA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.6).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres akutes Winkelblockglaukom: Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann. Für das Sulfonamid Hydrochlorothiazid wurden bisher nur vereinzelt Fälle von akutem Winkelblockglaukom berichtet. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimiteleinnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelblockglaukom zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

#### Sonstige Bestandteile:

CoAprovel 300 mg/25 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

CoAprovel 300 mg/25 mg Filmtabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte CoAprovel abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet

werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Andere Antihypertonika: Der antihypertensive Effekt von CoAprovel kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Mittel verstärkt werden. Irbesartan und Hydrochlorothiazid (in Dosierungen bis zu 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid) wurden problemlos mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, einschließlich Kalziumkanalblockern und Betablockern, angewendet. Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Irbesartan mit oder ohne Thiaziddiuretika zu Volumenmangel und zum Risiko eines Blutdruckabfalls führen, wenn der Volumenmangel nicht zuvor ausgeglichen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die Aliskiren enthalten, oder ACE-Hemmer: Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Außerdem wird die renale Lithiumclearance durch Thiaziddiuretika reduziert. Deshalb kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch CoAprovel erhöht werden. Daher wird die Kombination von Lithium und CoAprovel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen: Der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufene Kaliumverlust wird durch die kaliumsparende Wirkung von Irbesartan abgeschwächt. Es könnte jedoch erwartet werden, dass diese Wirkung von Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium durch andere Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Verbindung gebracht werden (z. B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium), verstärkt wird. Umgekehrt kann laut Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels verursachen können (z. B. Heparin-Natrium), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine angemessene Überwachung des Serumkaliums bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden: Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden, empfohlen (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika).

Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel: Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nicht steroidal entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure [ $> 3$  g/Tag] und nicht selektiven NSAID) angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAID zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion führen. Die gleichzeitige Anwendung sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

Repaglinid: Irbesartan hat das Potenzial, OATP1B1 zu hemmen. In einer klinischen Studie wurde berichtet, dass Irbesartan  $C_{max}$  und AUC von Repaglinid (Substrat von OATP1B1) um das 1,8-Fache bzw. 1,3-Fache erhöhte, wenn es 1 Stunde vor Repaglinid verabreicht wurde. In einer anderen Studie wurde keine relevante pharmakokinetische Wechselwirkung berichtet, wenn die beiden Arzneimittel gleichzeitig verabreicht wurden. Daher kann eine Dosisanpassung der antidiabetischen Behandlung, wie z. B. mit Repaglinid, erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Arzneimittel, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Anwendung mit Irbesartan nicht verändert.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid: Bei gleichzeitiger Anwendung können die folgenden Interaktionen mit Thiaziddiuretika auftreten:

*Alkohol:* Orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden.

*Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin):* Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

*Colestyramin- und Colestipol-Harze:* Bei gleichzeitiger Anwendung von Anionenaustauscherharzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt sein. CoAprovel sollte mindestens eine Stunde vor oder vier Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

*Corticosteroide, ACTH:* Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, kann verstärkt werden.

*Digitalisglykoside:* Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie begünstigt das Auftreten digitalisinduzierter Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

*Nicht steroidale Antiphlogistika:* Bei einigen Patienten kann der diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Effekt von Thiaziddiuretika durch nicht steroidale Antiphlogistika reduziert werden.

*Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin):* Die Wirkung von Sympathomimetika kann vermindert werden; dies ist jedoch nicht genügend ausgeprägt, um ihre Anwendung auszuschließen.

*Muskelrelaxanzien, nicht depolarisierend (z. B. Tubocurarin):* Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

*Arzneimittel gegen Gicht:* Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln gegen Gicht kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Harnsäure im Serum führen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig werden. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann zu einer erhöhten Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf Allopurinol führen.

*Kalziumsalze:* Aufgrund einer verminderten Ausscheidung können Thiaziddiuretika zu einem Anstieg der Serumkalziumkonzentration führen. Falls eine Verschreibung von Kalziumergänzungspräparaten oder kalziumsparenden Arzneimitteln (z. B. eine Vitamin-D-Behandlung) notwendig ist, sollten die Serumkalziumkonzentration kontrolliert und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden.

*Carbamazepin:* Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Hydrochlorothiazid wurde mit dem Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie in Zusammenhang gebracht. Die Elektrolyte

sollten daher bei gleichzeitiger Anwendung überwacht werden. Wenn möglich, sollte ein Diuretikum aus einer anderen Klasse benutzt werden.

*Andere Wechselwirkungen:* Der hyperglykämische Effekt von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden. Anticholinerge Substanzen (z. B. Atropin, Biperiden) können durch eine Verringerung der gastrointestinalen Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung die Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika erhöhen. Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen auf Amantadin erhöhen. Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

###### *Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRAs)*

Die Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine epidemiologischen Daten über das Risiko mit AIIRAs vorliegen, kann ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittel-Klasse nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit einem AIIRA als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem AIIRA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AIIRA während des zweiten und dritten Trimesters fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit AIIRAs gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

###### *Hydrochlorothiazid*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Da CoAprovel Hydrochlorothiazid enthält, wird eine Anwendung während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete alternative Behandlung umgestellt werden.

### Stillzeit

#### *Angiotensin-II-Antagonisten (AIIRAs)*

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von CoAprovel in der Stillzeit vorliegen, wird CoAprovel nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Es ist nicht bekannt, ob Irbesartan oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten von Ratten zeigten, dass Irbesartan oder seine Metaboliten in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3).

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiaziddiuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von CoAprovel während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn CoAprovel während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

### Fertilität

Irbesartan hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von behandelten Ratten und auf deren Nachkommen, selbst wenn es in so hohen Dosierungen gegeben wurde, dass erste Anzeichen parentaler Toxizität auftraten (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass CoAprovel die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen sollte beachtet werden, dass während der Behandlung eines hohen Blutdrucks gelegentlich Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten können.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination

Von 898 hypertensiven Patienten, die in placebokontrollierten Studien verschiedene Dosen Irbesartan/Hydrochlorothiazid (Dosierungsbereich: 37,5 mg/6,25 mg bis 300 mg/25 mg) erhielten, berichteten 29,5 % der Patienten über Nebenwirkungen. Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Schwindel (5,6 %), Müdigkeit (4,9 %), Übelkeit/Erbrechen (1,8 %) und abnormales Wasserlassen (1,4 %). Außerdem wurden in den Studien häufig Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) (2,3 %), Kreatinkinase (1,7 %) und Kreatinin (1,1 %) beobachtet.

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus Spontanmeldungen stammen und die in placebokontrollierten Studien beobachtet wurden.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten

nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <b>Tabelle 1: Nebenwirkungen in placebokontrollierten Studien und Spontanmeldungen</b> |                |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Untersuchungen:</i>                                                                 | Häufig:        | Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen = BUN), Kreatinin und Kreatinkinase                              |
|                                                                                        | Gelegentlich:  | Verringerung von Serumkalium und -natrium                                                                                    |
| <i>Herzerkrankungen:</i>                                                               | Gelegentlich:  | Synkope, niedriger Blutdruck, Tachykardie, Ödeme                                                                             |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>                                                 | Häufig:        | Schwindel                                                                                                                    |
|                                                                                        | Gelegentlich:  | orthostatischer Schwindel                                                                                                    |
|                                                                                        | Nicht bekannt: | Kopfschmerzen                                                                                                                |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>                                       | Nicht bekannt: | Tinnitus                                                                                                                     |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>                     | Nicht bekannt: | Husten                                                                                                                       |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>                                        | Häufig:        | Übelkeit/Erbrechen                                                                                                           |
|                                                                                        | Gelegentlich:  | Durchfall                                                                                                                    |
|                                                                                        | Nicht bekannt: | Verdauungsstörung, Geschmacksstörung                                                                                         |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>                                           | Häufig:        | abnormales Wasserlassen                                                                                                      |
|                                                                                        | Nicht bekannt: | eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich vereinzelter Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4) |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>                         | Gelegentlich:  | Schwellung der Extremitäten                                                                                                  |
|                                                                                        | Nicht bekannt: | Arthralgie, Myalgie                                                                                                          |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>                                          | Nicht bekannt: | Hyperkaliämie                                                                                                                |
| <i>Gefäßerkrankungen:</i>                                                              | Gelegentlich:  | Hitzegefühl/Hautrötungen                                                                                                     |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>                       | Häufig:        | Müdigkeit                                                                                                                    |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>                                                  | Nicht bekannt: | Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria                                                 |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>                                                  | Gelegentlich:  | Ikterus                                                                                                                      |
|                                                                                        | Nicht bekannt: | Hepatitis, abnormale Leberfunktion                                                                                           |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>                          | Gelegentlich:  | sexuelle Dysfunktion, Änderungen der Libido                                                                                  |

Zusätzliche Informationen zu den Einzelkomponenten: Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen für das Kombinationsarzneimittel können andere Nebenwirkungen, die bereits bei einer der Einzelkomponenten berichtet wurden, auch als Nebenwirkungen bei CoAprovel auftreten. Die unten angeführten Tabellen 2 und 3 beschreiben die Nebenwirkungen, die mit den einzelnen Bestandteilen von CoAprovel berichtet wurden.

| <b>Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Irbesartan allein berichtet wurden</b> |                |                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:</i>                                               | Nicht bekannt: | Anämie, Thrombozytopenie                                         |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>                               | Gelegentlich:  | Brustschmerzen                                                   |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>                                                          | Nicht bekannt: | anaphylaktische Reaktion einschließlich anaphylaktischen Schocks |

|                                                 |                |                        |
|-------------------------------------------------|----------------|------------------------|
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>   | Nicht bekannt: | Hypoglykämie           |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i> | Selten:        | intestinales Angioödem |

**Tabelle 3:** Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von **Hydrochlorothiazid** allein berichtet wurden

|                                                                                          |                |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Untersuchungen:</i>                                                                   | Nicht bekannt: | Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie und Hyponatriämie, siehe Abschnitt 4.4), Hyperurikämie, Glukosurie, Hyperglykämie, Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden                                                                                          |
| <i>Herzerkrankungen:</i>                                                                 | Nicht bekannt: | Herzrhythmusstörungen                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems:</i>                                         | Nicht bekannt: | aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, Neutropenie/Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie                                                                                                                                               |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>                                                   | Nicht bekannt: | Vertigo, Parästhesie, Benommenheit, Unruhe                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Augenerkrankungen:</i>                                                                | Nicht bekannt: | vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie, akute Myopie und sekundäres akutes Winkelblockglaukom, Aderhauterguss                                                                                                                                                |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>                       | Sehr selten:   | akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                          | Nicht bekannt: | Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>                                          | Nicht bekannt: | Pankreatitis, Anorexie, Durchfall, Verstopfung, Magenverstimung, Sialadenitis, Appetitlosigkeit                                                                                                                                                                        |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>                                             | Nicht bekannt: | interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>                               | Nicht bekannt: | anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung von kutanem Lupus erythematodes, Photosensibilitätsreaktionen, Ausschlag, Urtikaria |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>                         | Nicht bekannt: | Schwäche, Muskelkrämpfe                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Gefäßerkrankungen:</i>                                                                | Nicht bekannt: | lageabhängige Hypotonie                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:</i>                         | Nicht bekannt: | Fieber                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>                                                    | Nicht bekannt: | Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>                                                      | Nicht bekannt: | Depression, Schlafstörungen                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i> | Nicht bekannt: | Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)                                                                                                                                                                                           |

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Die dosisabhängigen Nebenwirkungen des Hydrochlorothiazids (insbesondere Elektrolytstörungen) können sich durch Dosissteigerung von Hydrochlorothiazid verstärken.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer CoAprovel-Überdosierung. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung richtet sich danach, wie viel Zeit seit der Einnahme verstrichen ist, und nach der Schwere der Symptome. Empfohlen werden u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serumelektrolyte und -kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

Die wahrscheinlichsten Symptome einer Irbesartan-Überdosierung sind vermutlich Hypotonie und Tachykardie; ebenso könnte eine Bradykardie auftreten.

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist verbunden mit Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung infolge exzessiver Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome für eine Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika zu Muskelkrämpfen und/oder einer Verstärkung von Herzrhythmusstörungen führen.

Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), Kombinationen, ATC-Code: C09DA04.

#### Wirkmechanismus

CoAprovel ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Irbesartan, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser beiden Komponenten zeigt einen additiven antihypertensiven Effekt, d. h., die Kombination senkt den Blutdruck in stärkerem Maße als jede der beiden Komponenten allein.

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Subtyp AT<sub>1</sub>). Es blockiert erwartungsgemäß alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT<sub>1</sub>-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich bei Patienten ohne Risiko für eine Elektrolytstörung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5) nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert nicht das ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin

zu inaktiven Metaboliten abbaut. Die Wirksamkeit von Irbesartan ist nicht abhängig von einer Stoffwechselaktivierung.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiaziddiuretika beeinflussen die Elektrolytreabsorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in ungefähr gleichem Maße erhöhen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion und infolgedessen den renalen Kalium- und Bikarbonatverlust und senkt den Serumkaliumspiegel. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann eine gleichzeitige Anwendung von Irbesartan dem Kaliumverlust, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht, entgegenwirken. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist.

Die Kombination von Hydrochlorothiazid und Irbesartan führt über den gesamten therapeutischen Dosisbereich zu einer additiven dosisabhängigen Blutdrucksenkung. Die zusätzliche Anwendung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid zu einmal täglich 300 mg Irbesartan bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Irbesartan allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel (24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis) zu einer weiteren Senkung des diastolischen Blutdrucks um 6,1 mmHg. Die Kombination von 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte zu einer gesamten systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von bis zu 13,6/11,5 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Ein begrenzter Umfang an klinischen Daten (7 von 22 Patienten) weist darauf hin, dass Patienten, deren Blutdruck mit der 300 mg/12,5 mg-Kombination nicht ausreichend eingestellt ist, ansprechen können, wenn die Dosis auf 300 mg/25 mg erhöht wird. Bei diesen Patienten wurde sowohl für den systolischen Blutdruck (SBD) als auch den diastolischen Blutdruck (DBD) eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung beobachtet (systolisch um 13,3 mmHg, diastolisch um 8,3 mmHg).

Die einmal tägliche Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid führte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie nach Bereinigung um den Placebo-Effekt bei minimalem Blutspiegel 24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis zu einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 12,9/6,9 mmHg. Die maximale Wirkung trat nach 3 bis 6 Stunden ein. Ambulante Blutdruckmessungen ergaben, dass die kombinierte Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich zu einer konsistenten Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 15,8/10,0 mmHg über 24 Stunden nach Bereinigung um den Placebo-Effekt führt. Der bei ambulanter Blutdruckkontrolle beobachtete Quotient der Wirkung bei minimalem und maximalem Blutspiegel („trough-to-peak“-Wert) von CoAprovel 150 mg/12,5 mg betrug 100 %. Der beim niedergelassenen Arzt mithilfe einer Blutdruckmanschette gemessene „trough-to-peak“-Effekt von CoAprovel 150 mg/12,5 mg bzw. CoAprovel 300 mg/12,5 mg betrug 68 % bzw. 76 %. Bei Untersuchung der 24-Stunden-Wirkung zeigte sich keine übermäßige Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung, was für eine sichere und wirksame Blutdrucksenkung über das gesamte Dosierungsintervall bei einmal täglicher Anwendung spricht.

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 25 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte, führte die zusätzliche Anwendung von Irbesartan zu einer weiteren durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 11,1/7,2 mmHg nach Bereinigung um den Placebo-Effekt.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid ist nach der ersten Dosis feststellbar und ist innerhalb von 1 bis 2 Wochen deutlich nachweisbar, wobei die maximale Wirkung nach 6 bis 8 Wochen erreicht ist. In Langzeitstudien hielt die Wirkung von Irbesartan/Hydrochlorothiazid über ein Jahr an. Obwohl dies mit CoAprovel nicht spezifisch untersucht wurde, wurde ein „Rebound-Hochdruck“ weder mit Irbesartan noch mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Der Effekt der Kombination von Irbesartan und Hydrochlorothiazid auf die Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität senkt.

Die Wirksamkeit von CoAprovel wird durch Alter oder Geschlecht nicht beeinflusst. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kommt es bei Menschen mit dunkler Hautfarbe unter Irbesartan-Monotherapie zu einer geringeren Senkung des Blutdrucks. Wenn Irbesartan in Kombination mit einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (z. B. 12,5 mg täglich) angewendet wird, ist der antihypertensive Effekt bei Patienten mit dunkler und heller Hautfarbe vergleichbar.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von CoAprovel als Initialtherapie bei schwerer Hypertonie (definiert als diastolischer Blutdruck im Sitzen [SeDBD]  $\geq 110$  mmHg) wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallelarmigen Studie mit aktiver Vergleichssubstanz über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Insgesamt 697 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid (150 mg/12,5 mg) oder auf Irbesartan (150 mg) randomisiert. Nach einer Woche wurden die Dosen erhöht (ohne die Reaktion auf die niedrige Dosis zu bestimmen) auf Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg bzw. Irbesartan 300 mg.

58 % der Studienteilnehmer waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 52,5 Jahre, 13 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter und nur 2 % der Patienten waren 75 Jahre oder älter. 12 % der Patienten waren Diabetiker, 34 % hatten eine Hyperlipidämie und die häufigste kardiovaskuläre Begleiterkrankung war stabile Angina Pectoris bei 3,5 % der Patienten.

Das primäre Studienziel war der Vergleich der Anteile an Patienten, deren diastolischer Blutdruck in Woche 5 der Behandlung ausreichend kontrolliert war (SeDBD  $< 90$  mmHg). 47,2 % der Patienten, die die Kombination erhielten, erreichten den Zielblutdruck (SeDBD zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels  $< 90$  mmHg) verglichen mit 33,2 % der Patienten, die nur Irbesartan erhielten ( $p = 0,0005$ ). Der durchschnittliche Blutdruck am Anfang der Studie betrug etwa 172/113 mmHg in beiden Behandlungsarmen. Die durchschnittliche Senkung des Blutdruckes (SeSBD/SeDBD) in der Woche 5 betrug 30,8/24,0 mmHg in der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Gruppe und 21,1/19,3 mmHg in der Irbesartan-Gruppe ( $p < 0,0001$ ).

Spektrum und Häufigkeit von Nebenwirkungen waren bei den Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten unter Monotherapie. Während der 8-wöchigen Behandlungszeit wurden in keiner Behandlungsgruppe Synkopen beobachtet. Als Nebenwirkungen wurden bei 0,6 % (Kombination) bzw. 0 % der Patienten (Monotherapie) Hypotonie und bei 2,8 % (Kombination) bzw. 3,1 % der Patienten (Monotherapie) Schwindel beobachtet.

#### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

#### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs:*

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50.000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Irbesartan hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik der Einzelwirkstoffe.

### Resorption

Irbesartan und Hydrochlorothiazid sind oral wirksame Substanzen und benötigen für ihre Wirkung keine Biotransformation. Nach oraler Anwendung von CoAprovel beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Irbesartan 60–80 % bzw. von Hydrochlorothiazid 50–80 %. Gleichzeitige Nahrungseinnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von CoAprovel nicht. Die maximale Plasmakonzentration von Irbesartan ist 1,5–2 Stunden nach oraler Anwendung erreicht, die von Hydrochlorothiazid nach 1–2,5 Stunden.

### Verteilung

Die Plasmaeiweißbindung von Irbesartan beträgt etwa 96 % und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen von Irbesartan beträgt 53–93 Liter. Hydrochlorothiazid ist zu 68 % an Plasmaproteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,83–1,14 l/kg.

### Linearität/Nicht-Linearität

Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10 bis 600 mg eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik. Ein unterproportionaler Anstieg der Resorption nach oraler Anwendung wurde bei Dosen über 600 mg beobachtet; der zugrunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Gesamtkörperclearance und die renale Clearance beträgt 157–176 bzw. 3,0–3,5 ml/min. Die terminale

Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11–15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit einmal täglicher Anwendung erreicht. Nach wiederholter einmal täglicher Anwendung wird nur eine geringe Akkumulation von Irbesartan (< 20 %) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden ( $\geq 65$  Jahre) die AUC- und  $C_{\max}$ -Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18–40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 5–15 Stunden.

#### Biotransformation

Nach oraler oder intravenöser Anwendung von  $^{14}\text{C}$ -Irbesartan gehen 80–85 % der Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird durch die Leber mittels Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist Irbesartanglukuronid (ungefähr 6 %). *In-vitro*-Studien zeigen, dass Irbesartan in erster Linie durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; der Effekt von Isoenzym CYP3A4 ist vernachlässigbar.

#### Elimination

Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Anwendung von  $^{14}\text{C}$ -Irbesartan werden etwa 20 % der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2 % der angewendeten Dosis werden als unverändertes Irbesartan im Urin ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch renal eliminiert. Mindestens 61 % der oralen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke, und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten unter Hämodialyse ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es wird berichtet, dass die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 20 ml/min auf 21 Stunden ansteigt.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Irbesartan/Hydrochlorothiazid

Die potenzielle Toxizität der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nach oraler Verabreichung wurde bei Ratten und Makaken in bis zu 6 Monate dauernden Studien untersucht. Es ergaben sich keine toxikologischen Befunde, die für den therapeutischen Einsatz beim Menschen relevant sind. Die folgenden Veränderungen, die bei Ratten und Makaken, die eine Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination von 10/10 bzw. 90/90 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet wurden, wurden auch mit einem der beiden Arzneimittel allein beobachtet und/oder waren Folge der Blutdrucksenkung (es wurden keine signifikanten toxikologischen Interaktionen beobachtet):

- Nierenveränderungen, charakterisiert durch einen leichten Anstieg von Serumharnstoff und -kreatinin, und Hyperplasie/Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates als direkte Folge der Wechselwirkung von Irbesartan mit dem Renin-Angiotensin-System.
- eine leichte Verringerung der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit).

- Verfärbung des Magens, Ulzera und fokale Nekrosen der Magenschleimhaut wurden bei einigen Ratten in einer 6-Monats-Toxizitätsstudie mit Irbesartan 90 mg/kg/Tag, Hydrochlorothiazid 90 mg/kg/Tag und Irbesartan/Hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Läsionen wurden nicht bei Makaken beobachtet.
- Verringerungen des Serumkaliumspiegels durch Hydrochlorothiazid, die teilweise verhindert wurden, wenn Hydrochlorothiazid in Kombination mit Irbesartan verabreicht wurde.

Die meisten der oben genannten Effekte scheinen auf der pharmakologischen Aktivität von Irbesartan zu beruhen (Blockade der Angiotensin-II-induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der Renin-produzierenden Zellen) und treten auch mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern auf. Diese Befunde scheinen für den Einsatz therapeutischer Dosen von Irbesartan/Hydrochlorothiazid beim Menschen nicht relevant zu sein.

Bei Ratten wurden nach kombinierter Gabe von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in für das Muttertier toxischen Dosierungen keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die Wirkungen der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination auf die Fertilität wurden in Tierversuchen nicht untersucht, da es weder bei Tieren noch bei Menschen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein gibt. Eine Beeinträchtigung der Fertilitätsparameter wurde jedoch im Tierversuch mit einem anderen Angiotensin-II-Antagonisten allein beobachtet. Dies wurde auch mit niedrigeren Dosen dieses anderen Angiotensin-II-Antagonisten in Kombination mit Hydrochlorothiazid beobachtet.

Es gab keine Hinweise auf eine mutagene oder klastogene Wirkung der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination. Das kanzerogene Potenzial von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in Kombination wurde in Tierversuchen nicht untersucht.

#### Irbesartan

Bei klinisch relevanten Dosen gibt es keine Hinweise auf eine anomale systemische Toxizität oder Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/Tag bei Ratten und  $\geq 100$  mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen ( $\geq 500$  mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Nieren (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei  $\geq 90$  mg/kg/Tag, bei Makaken bei  $\geq 10$  mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen Dosisbereich von Irbesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen nicht relevant zu sein.

Es gibt keine Hinweise auf eine mutagene, klastogene oder kanzerogene Wirkung.

Die Fertilität und das Fortpflanzungsverhalten wurden in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten auch bei oralen Irbesartan-Dosierungen, die parentale Toxizität (von 50 bis 650 mg/kg/Tag) einschließlich Tod bei der höchsten Dosierung verursachten, nicht beeinträchtigt. Es wurde keine signifikante Beeinflussung der Anzahl der Corpora lutea, der Nidationen und der lebenden Feten beobachtet. Irbesartan hatte keinen Einfluss auf das Überleben, die Entwicklung und die Fortpflanzung der Nachkommen. Tierstudien zeigen, dass radioaktiv markiertes Irbesartan in Ratten- und Kaninchenfeten nachgewiesen werden kann. Irbesartan geht in die Milch laktierender Ratten über.

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Feten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod, führten, Aborte und Resorption in der Frühphase festgestellt. Bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung beobachtet.

## Hydrochlorothiazid

In einigen Versuchsmodellen wurden uneindeutige Hinweise auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Prägelatinisierte Maisstärke

Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol 3.350

Eisen(III)-oxid und Eisen(II,III)-oxid

Carnaubawachs

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Faltschachtel mit 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Faltschachtel mit 28 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Faltschachtel mit 30 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Faltschachtel mit 56 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Faltschachtel mit 84 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Faltschachtel mit 90 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Faltschachtel mit 98 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Faltschachtel mit 56 x 1 Filmtablette in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Einzeldosis-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

### **7.a Parallel vertrieben und umgepackt:**

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/98/086/023–028  
EU/1/98/086/031  
EU/1/98/086/034

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Oktober 1998  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Oktober 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2025

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.