

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg Filmtabletten
Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg Filmtabletten
Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 7,8 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 19,5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 15,7 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „150H“ auf einer Seite

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg Filmtabletten

Apricotfarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „300H“ auf einer Seite

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg Filmtabletten

Dunkelrosa, ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „300“ auf einer Seite und „25H“ auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essentiellen Hypertonie

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Irbesartan comp HEXAL kann 1-mal 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 fixen Kombinationen in Erwägung gezogen werden:

Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg Filmtabletten:

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

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg Filmtabletten:

- Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan 300 mg oder mit Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg Filmtabletten:

- Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.

Höhere Dosierungen als 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid 1-mal täglich werden nicht empfohlen.

Wenn erforderlich, kann Irbesartan comp HEXAL 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 Irbesartan comp HEXAL nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) empfohlen. Bei dieser Patientengruppe sind Schleifendiuretika den Thiaziden vorzuziehen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Irbesartan comp HEXAL ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht indiziert.

Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von Irbesartan comp HEXAL ist bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Irbesartan comp HEXAL erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Irbesartan comp HEXAL wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, 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 (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Zirrhose und Cholestase
- Die gleichzeitige Anwendung von Irbesartan comp HEXAL mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie - Patienten mit Volumenmangel

Die Anwendung von Irbesartan comp HEXAL 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 hochdosierte Diuretika-Behandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Beginn einer Therapie mit Irbesartan comp HEXAL ausgeglichen werden.

Nierenarterienstenose - renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die sich auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auswirken, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei solchen Patienten sollte die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden. Obwohl dieses Risiko für die Kombination Irbesartan/Hydrochlorothiazid nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Irbesartan comp HEXAL bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium-, Serumkreatinin- und Serumharnsäure-Spiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Irbesartan comp HEXAL bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor. Irbesartan comp HEXAL sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann bei Anwendung von Thiazid-Diuretika eine Azotämie auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte diese fixe Kombination bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 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-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Irbesartan/Hydrochlorothiazid, behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Irbesartan/Hydrochlorothiazid abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Eingeschränkte Leberfunktion

Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushaltes zu einem Coma hepaticum führen können. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Kombination Irbesartan/Hydrochlorothiazid 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-Aldosteron-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Irbesartan comp HEXAL nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte

Eine Therapie mit Thiazid-Diuretika kann zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz führen. Unter einer Therapie mit Thiazid-Diuretika 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- und Triglycerid-Spiegels wurde mit einer Thiazid-Diuretika-Behandlung in Verbindung gebracht. Unter einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid, wie in Irbesartan comp HEXAL enthalten, wurden jedoch nur geringe oder keine derartigen Effekte berichtet.

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

Elektrolytstörungen

Wie bei allen Patienten unter Diuretika-Therapie sollten regelmäßig, in angemessenen Intervallen, die Serumelektrolyt-Spiegel bestimmt werden.

Thiazid-Diuretika, 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 Thiazid-Diuretika 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 Kortikosteroiden oder ACTH.

Umgekehrt kann durch den Irbesartan-Anteil in Irbesartan comp HEXAL eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine entsprechende Überwachung der Serumkalium-Spiegel empfohlen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate sollten mit Vorsicht zusammen mit Irbesartan comp HEXAL 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.

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

Thiazid-Diuretika erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium. Dies kann eine Hypomagnesiämie hervorrufen.

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 beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Lithium

Die Kombination von Lithium und Irbesartan comp HEXAL wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest

Die Anwendung des Arzneimittels Irbesartan comp HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung von Irbesartan comp HEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

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-Rezeptor-Antagonisten, 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 bekannter 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 erythematoses wurde unter Thiazid-Diuretika berichtet.

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden nach Einnahme von Thiazid-Diuretika 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

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Besondere Warnhinweise mit Bezug auf sonstige Bestandteile

Irbesartan comp HEXAL enthält Lactose und Natrium.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Irbesartan comp HEXAL nicht einnehmen.

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres akutes Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Für das Sulfonamid Hydrochlorothiazid wurden bisher nur vereinzelt Fälle von akutem Winkelverschlussglaukom berichtet. Die Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes

Winkelverschlussglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimiteleinnahme so schnell wie 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 Winkelverschlussglaukom zu entwickeln (siehe 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 Irbesartan comp HEXAL 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 Irbesartan comp HEXAL kann durch die gleichzeitige Gabe anderer Antihypertonika verstärkt werden. Irbesartan und Hydrochlorothiazid (in Dosierungen bis zu 300 mg Irbesartan/25 mg Hydrochlorothiazid) wurden problemlos zusammen mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, einschließlich Kalziumkanalblockern und Betablockern, angewendet.

Eine vorherige Behandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Irbesartan mit oder ohne Thiazid-Diuretika zu Volumenmangel und zum Risiko eines Blutdruckabfalls führen, wenn der Volumenmangel nicht zuvor ausgeglichen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Lithium

Ein reversibler Anstieg der Serumkonzentrationen von Lithium und der Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Sehr selten wurde bisher von ähnlichen Effekten durch Irbesartan berichtet. Die renale Lithium-Clearance wird außerdem durch Thiazid-Diuretika reduziert. Deshalb kann das Risiko einer Lithium-Toxizität durch Irbesartan comp HEXAL erhöht werden. Folglich wird die Kombination von Lithium und Irbesartan comp HEXAL nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithium-Spiegel 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 - basierend auf Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System hemmen - kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkalium-Spiegels 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 Serumkalium-Haushalt beeinflusst werden

Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan comp HEXAL und Arzneimitteln, die durch Störungen im Serumkalium-Haushalt beeinflusst werden, empfohlen (z. B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel

Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. selektive COX-2 Hemmer, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nichtselektive NSAIDs) angewendet werden, kann es zu einer Minderung der antihypertensiven Wirkung kommen.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen 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, wurden keine signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen 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 mit Thiazid-Diuretika können folgende Interaktionen 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 ist die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt. Irbesartan comp HEXAL sollte mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Kortikosteroide, ACTH

Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, kann verstärkt werden.

Digitalisglykoside

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

Nichtsteroidale Antiphlogistika

Bei einigen Patienten kann der diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Effekt von Thiazid-Diuretika durch nichtsteroidale 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, nichtdepolarisierend (z. B. Tubocurarin)

Die Wirkung von nichtdepolarisierenden 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 Sulfapyrazon kann notwendig werden. Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika kann zu einer erhöhten Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf Allopurinol führen.

Kalziumsalze

Aufgrund einer verminderten Ausscheidung können Thiazid-Diuretika zu einem Anstieg der Serumkalzium-Konzentration führen. Falls eine Verschreibung von Kalziumpräparaten oder kalziumsparenden Arzneimitteln (z. B. eine Vitamin-D-Behandlung) notwendig ist, sollte die Serumkalzium-Konzentration kontrolliert und die Kalzium-Dosis 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 Thiazid-Diuretika erhöhen. Thiazide können das Risiko für Nebenwirkungen von Amantadin erhöhen. Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs):

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 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.

Auf Grund 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 essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewendet werden.

Stillzeit

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs)

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Irbesartan comp HEXAL in der Stillzeit vorliegen, wird Irbesartan comp HEXAL 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.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Thiazid-Diuretika, angewendet in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Irbesartan comp HEXAL während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Irbesartan comp HEXAL während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus Spontanmeldungen stammen und in placebokontrollierten Studien beobachtet wurden.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgenden Kategorien definiert:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
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.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: seltene Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Gelegentlich: orthostatischer Schwindel

Nicht bekannt: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Synkope, Hypotonie, Tachykardie, Ödeme

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hitzegefühl/Hautrötungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit/Erbrechen

Gelegentlich: Diarrhö

Nicht bekannt: Dyspepsie, Dysgeusie

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Gelbsucht

Nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Schwellung der Extremitäten

Nicht bekannt: Arthralgie, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: abnormales Wasserlassen

Nicht bekannt: eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich vereinzelter Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion, Änderungen der Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

Untersuchungen

Häufig: Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen = BUN), Kreatinin und Kreatinkinase

Gelegentlich: Verringerung von Serumkalium und -natrium

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 Irbesartan comp HEXAL auftreten.

Irbesartan

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Irbesartan allein berichtet wurden:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Brustschmerzen

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion einschließlich anaphylaktischen Schocks

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Nicht bekannt: Thrombozytopenie, Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Intestinales Angioödem

Hydrochlorothiazid

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, Neutropenie/Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Depression, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Vertigo, Parästhesie, Benommenheit, Unruhe

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie, Aderhauterguss, akute Myopie und sekundäres akutes Winkelverschlussglaukom

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: lageabhängige Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)

Sehr selten: akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Pankreatitis, Anorexie, Diarrhö, Obstipation, Magenverstimmung, Sialadenitis, Appetitlosigkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Photosensibilitätsreaktionen, Ausschlag, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Schwäche, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Fieber

Untersuchungen

Nicht bekannt: Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie und Hyponatriämie, siehe Abschnitt 4.4), Hyperurikämie, Glukosurie, Hyperglykämie, Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden

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

Die dosisabhängigen Nebenwirkungen von Hydrochlorothiazid (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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Irbesartan comp HEXAL-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 Serumkreatinin 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-Antagonisten und Diuretika
ATC-Code: C09DA04

Irbesartan comp HEXAL ist eine Kombination aus dem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Irbesartan und dem Thiazid-Diuretikum Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser 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-Rezeptor-Antagonist (Subtyp AT₁). Es blockiert erwartungsgemäß alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II(AT₁)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteron-Konzentration. Die Serumkalium-Konzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich bei Patienten ohne Risiko für eine Elektrolytstörung (siehe Abschnitte 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 Thiazid-Diuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiazid-Diuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazid-Diuretika beeinflussen die Elektrolyt-Reabsorption 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 Serumkalium-Spiegel. 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 6-12 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 1-mal 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 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 schrittweise blutdrucksenkende Wirkung beobachtet (systolisch um 13,3 mmHg, diastolisch um 8,3 mmHg).

Die 1-mal 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 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 3-6 Stunden ein. Ambulante Blutdruckmessungen ergaben, dass die kombinierte Anwendung von 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid 1-mal 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 führte. Der bei ambulanter Blutdruckkontrolle beobachtete Quotient der Wirkung bei minimalem und maximalem Blutspiegel („trough-to-peak“-Wert) der Kombination Irbesartan/Hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg betrug 100 %. Die beim niedergelassenen Arzt mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessenen „trough-to-peak“-Effekte der Kombination Irbesartan/Hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg bzw. Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300 mg/12,5 mg betrugen 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 1-mal 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 1. Dosis feststellbar und innerhalb von 1-2 Wochen deutlich nachweisbar, wobei die maximale Wirkung nach 6-8 Wochen erreicht ist. In Langzeitstudien hielt die Wirkung von Irbesartan/Hydrochlorothiazid über 1 Jahr an. Obwohl dies mit der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination 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 der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination 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.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Irbesartan mit Hydrochlorothiazid als Initialtherapie bei schwerer Hypertonie (definiert als diastolischer Blutdruck im Sitzen [SeDBD] ≥ 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 1 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 eine 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 Blutalspiegels < 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-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten 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 Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥ 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 Hydrochlorothiazid: 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 (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 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 Einzelstoffe.

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

Die Plasmaeiweißbindung von Irbesartan beträgt etwa 96 %, 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.

Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10-600 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 Gesamtkörper-Clearance und die renale Clearance betragen 157-176 bzw. 3,0-3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11-15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit 1-mal täglicher Anwendung erreicht. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung wird nur eine geringe Akkumulation von Irbesartan (< 20 %) im Plasma 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 (≥ 65 Jahre) die AUC- und $C_{\max}$ -Werte von Irbesartan 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 wird mit 5-15 Stunden angegeben.

Nach oraler oder intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan gehen 80-85 % der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird durch die Leber mittels Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der wichtigste zirkulierende Metabolit ist Irbesartanglukuronid (ungefähr 6 %). In-vitro-Studien zeigen, dass Irbesartan in erster Linie durch das Cytochrom P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; der Effekt des Isoenzym CYP3A4 ist vernachlässigbar. Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl biliär als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Anwendung von ^{14}C -Irbesartan werden etwa 20 % der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Fäzes wieder gefunden. 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 sind die pharmakokinetischen Parameter von Irbesartan nicht wesentlich verändert. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar. Es wird berichtet, dass die Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 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 potentielle 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 alleine beobachtet und/oder waren Folge der Blutdrucksenkung (es wurden keine signifikanten toxikologischen Interaktionen beobachtet):

- Nierenveränderungen, charakterisiert durch einen leichten Anstieg von Serumharnstoff und Serumkreatinin, 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 Serumkalium-Spiegels 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 Potential von Irbesartan und Hydrochlorothiazid in Kombination wurde in Tierversuchen nicht untersucht.

Irbesartan

Bei klinisch relevanten Dosen gab es keine Hinweise auf eine anomale systemische Toxizität oder Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 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 ≥ 90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen Dosissbereich von Irbesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen nicht relevant zu sein.

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

Die Fertilität und das Fortpflanzungsverhalten wurde 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 Föten beobachtet. Irbesartan hatte keinen Einfluss auf das Überleben, die Entwicklung und die Fortpflanzung der Nachkommen. Tierstudien zeigen, dass radioaktiv markiertes Irbesartan in Ratten- und Kaninchen-Föten 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

Einige Versuchsmodelle haben den Verdacht auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Croscarmellose-Natrium
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Hypromellose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Zusätzlich für Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg Filmtabletten
mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet

Filmüberzug

Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg Filmtabletten

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg Filmtabletten

- Hypromellose
- Hyprolöse
- Macrogol 6000
- Lactose-Monohydrat
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-oxid (E172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
- Talkum

Filmüberzug

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg Filmtabletten

- Hypromellose
- Hyprolöse
- Macrogol 6000
- Lactose-Monohydrat
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-oxid (E172)
- Eisen(II,III)-oxid (E172)
- Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg Filmtabletten

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 28, 30, 49, 50, 56, 98 und 100 Filmtabletten

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg Filmtabletten

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 28, 56 und 98 Filmtabletten

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg Filmtabletten

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 28, 30, 49, 50, 56, 98 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg Filmtabletten

75383.00.00

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg Filmtabletten

81108.00.00

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg Filmtabletten

75385.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung

Irbesartan comp HEXAL 150 mg/12,5 mg

27. Januar 2010

Datum der Erteilung der Zulassung

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/12,5 mg

10. Februar 2012

Datum der Erteilung der Zulassung

Irbesartan comp HEXAL 300 mg/25 mg

27. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen

18. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig