



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Irbesartan Micro Labs 75 mg Filmtabletten
 Irbesartan Micro Labs 150 mg Filmtabletten
 Irbesartan Micro Labs 300 mg Filmtabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Irbesartan Micro Labs 75 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 75 mg Irbesartan.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (22,50 mg pro Filmtablette).

Irbesartan Micro Labs 150 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 150 mg Irbesartan.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (45,00 mg pro Filmtablette).

Irbesartan Micro Labs 300 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (90,00 mg pro Filmtablette).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Irbesartan Micro Labs 75 mg Filmtabletten: Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten, mit '75' auf einer Seite eingraviert und glatt auf der anderen Seite.

Irbesartan Micro Labs 150 mg Filmtabletten: Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten, mit '150' auf einer Seite eingraviert und glatt auf der anderen Seite.

Irbesartan Micro Labs 300 mg Filmtabletten: Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten, mit '300' auf einer Seite eingraviert und glatt auf der anderen Seite.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Irbesartan wird bei Erwachsenen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie angezeigt.

Es wird auch zur Behandlung von Nierenerkrankungen bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung angezeigt (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die übliche empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis ist 150 mg einmal täglich, mit oder ohne Essen. Eine Irbesartan-Tablette in einer Dosis von 150 mg einmal täglich gewährleistet im Allgemeinen eine bessere 24-stündige Blutdruckkontrolle als 75 mg. Allerdings sollte ein Beginn der Therapie mit 75 mg in Betracht gezogen werden, vor allem bei Patienten unter Hämodialyse und bei älteren Patienten über 75 Jahren.

Bei Patienten, bei denen 150 mg einmal täglich eine unzureichende Kontrolle bieten, kann die Dosierung von Irbesartan auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika hinzugefügt werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere zeigte der Zusatz eines Diuretikums wie Hydrochlorothiazid eine additive Wirkung mit Irbesartan (siehe Abschnitt 4.5).

Bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern sollte die Therapie mit 150 mg Irbesartan einmal täglich begonnen werden und bis zu 300 mg einmal täglich als bevorzugte Erhaltungsdosis zur Behandlung der Nierenerkrankung titriert werden.

Der Nachweis für den renalen Nutzen von Irbesartan bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern basiert auf Studien, in denen Irbesartan zusätzlich zu anderen blutdrucksenkenden Mitteln verwendet wurde, je nach Bedarf, um den Zielblutdruck zu erreichen (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz: Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Eine niedrigere Anfangsdosis (75 mg) sollte für Patienten unter Hämodialyse berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung: Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Ältere: Zwar sollte eine Anfangsdosierung von 75 mg bei Patienten über 75 Jahren in Betracht gezogen werden, eine Dosisanpassung ist in der Regel bei älteren Menschen nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Irbesartan bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht belegt. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1

und 5.2 beschrieben, aber eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Irbesartan mit Aliskiren-haltigen Produkten ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intestinales Angioödem: Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, [einschließlich Irbesartan Micro Labs] 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 Micro Labs abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Intravaskulärer Volumenmangel: symptomatische Hypotonie kann insbesondere nach der ersten Dosis bei Patienten mit Volumen- und/oder Natriumdepletion aufgrund starker Diuretikabehandlung, salzarter Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Gabe von Irbesartan korrigiert werden.

Renovaskuläre Hypertonie: Bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie zu einer funktionierenden Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Dies ist zwar nicht mit Irbesartan dokumentiert, ein ähnlicher Effekt ist aber mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Wenn Irbesartan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Kalium- und Kreatinin-Serumspiegel empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Irbesartan bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor.

Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes und Nierenerkrankung: Die Wirkung von Irbesartan auf renale und kardiovaskuläre Ereignisse waren in allen Untergruppen in einer Analyse, die in einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung durchgeführt wurde, nicht einheitlich. Insbesondere schienen sie bei Frauen und dunkelhäutigen Personen (siehe Abschnitt 5.1) weniger günstig zu sein.

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

Es gibt Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin II Rezeptorblockern 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 Rezeptorblockern oder Aliskiren wird daher 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 der Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin II Rezeptorblocker sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Hyperkaliämie: Wie mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie während der Behandlung mit Irbesartan auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, manifeste Proteinurie aufgrund einer diabetischen Nierenerkrankung und/oder Herzinsuffizienz. Eine engmaschige Überwachung des Serumkaliumspiegels bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypoglykämie: 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).

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

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

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

Allgemein: Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion vorwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenkrankheit einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde die Behandlung mit ACE-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.

Anwendung bei Patienten mit dunkler Hautfarbe: Wie bei ACE-Hemmern beobachtet wurde, sind Irbesartan und andere Angiotensin-Antagonisten anscheinend weniger wirksam bei der Senkung des Blutdrucks bei Menschen mit dunkler Hautfarbe als bei der weißen Bevölkerung, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status in der farbigen hypertensiven Bevölkerung (siehe Abschnitt 5.1).

Schwangerschaft: Eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern eine Fortsetzung der Behandlung mit AIIAs nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patienten, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit AIIAs unverzüglich beendet werden, und wenn erforderlich, eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Kinder und Jugendliche: Irbesartan wurde bei Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren untersucht, aber die aktuellen Daten reichen nicht aus, um eine Erweiterung der Anwendung auf Kinder auszuweiten, bis weitere Daten vorliegen (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Sonstige Bestandteile:

Lactose: Irbesartan Micro Labs Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Irbesartan Micro Labs Filmtabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika und andere Antihypertonika: Andere Antihypertonika können die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan verstärken; jedoch wurde Irbesartan problemlos mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln wie Betablockern, lang wirkenden Kalziumkanalblockern und Thiaziddiuretika verabreicht. Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann zu Volumenmangel und dem Risiko einer Hypotonie zu Beginn der Therapie mit Irbesartan führen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die Aliskiren enthalten oder ACE-Hemmer: Klinische Testdaten 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).

Kaliumpräparate und kaliumsparende Diuretika: Auf Grund der Erfahrungen mit der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, könnte die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern berichtet. Ähnliche Wirkungen wurden bisher sehr selten mit Irbesartan berichtet. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Kombination



erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel: Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nicht-steroidalen Antirheumatika (d.h. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAR) verabreicht wird, kann eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAR zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion führen, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einer Erhöhung des Serumkaliums führen, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion. Die Kombination sollte besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, und es sollte eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in regelmäßigen Abständen 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).

Zusätzliche Informationen über Wechselwirkungen 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. Es wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet, wenn Irbesartan und Warfarin, ein Arzneimittel, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, gleichzeitig verabreicht wurden. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit Irbesartan nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

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

Der epidemiologische Nachweis bezüglich eines teratogenen Risikos nach der Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters ist nicht schlüssig, aber ein leicht erhöhtes Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Zwar gibt es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs), ein ähnliches Risiko für diese Arzneimittelklasse kann bestehen. Sofern eine Fortsetzung der Behandlung mit AIIRAs nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patienten, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich beendet werden, und wenn erforderlich, eine alternative Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber einer AIIRA-Therapie während des zweiten und dritten Trimesters fetotoxische Wirkungen (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelverknöcherung) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen einleitet (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkalämie) (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition gegenüber AIIRAs ab dem zweiten Trimester der Schwangerschaft wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit:

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Irbesartan während der Stillzeit zur Verfügung stehen, wird Irbesartan nicht empfohlen und alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neugeborenen oder Frühgeborenen.

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

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Ratten haben einen Übergang von Irbesartan oder seiner Metaboliten in die Milch gezeigt (Details siehe Abschnitt 5.3).

Fruchtbarkeit:

Irbesartan hatte keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit der behandelten Ratten und deren Nachkommen bis zu den Dosierungen, die die ersten Anzeichen von Toxizität bei den Eltern induzierten (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 Irbesartan diese Fähigkeiten beeinflusst. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel oder Müdigkeit während der Behandlung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit Hypertonie unterschied sich die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Wirkungen in der Irbesartan- (56,2%) und der Placebo-Gruppe (56,5%). Das Absetzen der Therapie wegen klinischer oder laborchemischer unerwünschter Wirkungen war bei mit Irbesartan behandelten Patienten (3,3%) weniger häufig als bei mit Placebo behandelten Patienten (4,5%). Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war unabhängig von der Dosierung (im empfohlenen Dosisbereich), vom Geschlecht, Alter, von der ethnischen Zugehörigkeit oder Dauer der Behandlung.

Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion wurden orthostatischer Schwindel und orthostatische Hypotonie bei 0,5% der Patienten (d.h. gelegentlich), aber häufiger als unter Placebo berichtet.

Die folgende Tabelle zeigt die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in Placebo-kontrollierten Studien berichtet wurden, in denen 1.965 hypertensive Patienten Irbesartan erhielten. Begriffe, die mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet sind, beziehen sich auf die Nebenwirkungen, die zusätzlich bei > 2% der diabetischen hypertensiven Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und offenkundiger Proteinurie und häufiger als unter Placebo berichtet wurden.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist nach den folgenden Kriterien definiert:

sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100); selten (≥ 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.

Nebenwirkungen, die zusätzlich nach der Markteinführung berichtet wurden, sind ebenfalls aufgeführt. Diese Nebenwirkungen stammen aus Spontanmeldungen.

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: Hyperkalämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel*

Nicht bekannt: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Störungen im Ohr und Labyrinth:

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen:

Häufig: orthostatische Hypotonie*

Gelegentlich: Hitzewallungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit/Erbrechen

Gelegentlich: Durchfall, Dyspepsie/Sodbrennen

Nicht bekannt: Geschmacksstörung

Selten: Intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Gelbsucht

Nicht bekannt: Hepatitis, Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Thrombozytopenie, Anämie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Nicht bekannt: leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: muskuloskelettale Schmerzen*

Nicht bekannt: Arthralgie, Myalgie (in einigen Fällen mit erhöhter Plasma-Kreatin-Kinase-Aktivität), Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen einschließlich Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Reproduktionssystem und der Brust:

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Brustschmerzen

Untersuchungen:

Sehr häufig: Hyperkalämie* trat häufiger bei diabetischen Patienten auf, die mit Irbesartan behandelt wurden, auf, als bei jenen, die mit Placebo behandelt wurden. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion trat Hyperkalämie (≥ 5,5 mEq/l) bei 29,4% der Patienten in der 300 mg Irbesartan-Gruppe und bei 22% der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und offenkundiger Proteinurie trat Hyperkalämie (≥ 5,5 mEq/l) bei 46,3% der Patienten in der Irbesartan-Gruppe und 26,3% der Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

Häufig: Ein signifikanter Anstieg der Plasma-Kreatin-Kinase wurde häufig bei mit Irbesartan behandelten Patienten beobachtet (1,7%). Keine dieser Erhöhungen wurden mit erkennbaren klinischen muskuloskelettalen Ereignissen assoziiert.

Bei 1,7% der Bluthochdruckpatienten mit fortgeschrittener diabetischer Nephropathie, die mit Irbesartan behandelt wurden, wurde eine Abnahme des Hämoglobins*, die klinisch nicht relevant war, beobachtet.

Kinder und Jugendliche:

In einer randomisierten Studie mit 318 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren kam es zu folgenden Nebenwirkungen in der 3-wöchigen Doppelblindphase: Kopfschmerzen (7,9%), Hypotonie (2,2%), Schwindel (1,9%), Husten (0,9%). In der 26-wöchigen offenen Phase dieser Studie waren die am häufigsten beobachteten Laborwerte ein Kreatinin-Anstieg (6,5%) und erhöhte CK-Werte bei 2% der Kinder.

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

Symptome

Bei Erwachsenen mit Dosen von bis zu 900 mg/Tag über 8 Wochen wurden keine schweren Unverträglichkeiten festgestellt. Die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung sind vermutlich Hypotonie und Tachykardie; Bradykardie könnte auch nach einer Überdosierung auftreten.

Behandlung

Es stehen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung mit Irbesartan zur Verfügung. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Empfohlen werden unter anderem das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.

ATC-Code: C09CA04

Wirkmechanismus:

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-Antagonist. Es wird erwartet, dass es alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT1-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin-II, hemmt. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-Rezeptors (AT1) führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zur Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration. Die Serumkaliumkonzentration



Irbesartan Micro Labs 75 mg Filmtabletten
Irbesartan Micro Labs 150 mg Filmtabletten
Irbesartan Micro Labs 300 mg Filmtabletten

wird durch Irbesartan allein in der empfohlenen Dosierung nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert nicht das ACE (Kininase-II), ein Enzym, das Angiotensin-II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut. Irbesartan erfordert keine vorhergehende metabolische Umwandlung, um wirksam zu sein.

Klinische Wirksamkeit:

Hypertonie

Irbesartan senkt den Blutdruck bei minimaler Veränderung der Herzfrequenz. Die Blutdrucksenkung ist dosisabhängig bei einer einmaligen Tagesdosis mit der Tendenz zur Stabilisierung bei Dosen über 300 mg. Eine Dosierung von 150-300 mg einmal täglich senkt den Blutdruck im Liegen und im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels (d.h. 24 Stunden nach Verabreichung) um durchschnittlich 8-13/5-8 mmHg (systolisch/diastolisch) mehr als Placebo.

Die maximale Blutdrucksenkung wird 3-6 Stunden nach Verabreichung erzielt, und die blutdrucksenkende Wirkung hält für mindestens 24 Stunden an. Nach 24 Stunden lag der Blutdruck bei 60-70% des entsprechenden Peaks der diastolischen und systolischen Reaktionen bei der empfohlenen Dosis. Die einmalige tägliche Gabe von 150 mg führte zu ähnlichen Effekten zum Ende des Dosierungsintervalls und im Mittel über 24-Stunden- wie die zweimalige tägliche Gabe bei der gleichen Gesamtdosis.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan zeigt sich innerhalb von 1-2 Wochen, die maximale Wirkung erfolgt 4-6 Wochen nach Therapiebeginn. Die antihypertensive Wirkung bleibt bei Langzeitbehandlung erhalten. Nach Absetzen der Therapie fällt der Blutdruck allmählich wieder zurück auf die Ausgangswerte. Eine Rebound-Hypertonie wurde nicht beobachtet.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan und Thiaziddiuretika ist additiv. Bei Patienten, die durch Irbesartan allein nicht ausreichend kontrolliert wurden, ergab die Zugabe einer niedrigen Dosis von Hydrochlorothiazid (12,5 mg) einmal täglich eine weitere placebokorrigierte Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels von 7-10/3-6 mmHg Irbesartan (systolisch/diastolisch).

Die Wirksamkeit von Irbesartan wird nicht vom Alter oder Geschlecht beeinflusst. Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, sprechen hypertensive dunkelhäutige Patienten deutlich weniger auf eine Irbesartan-Monotherapie an. Wenn Irbesartan in Kombination mit einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (z.B. 12,5 mg pro Tag) verabreicht wird, nähert sich die antihypertensive Wirkung bei dunkelhäutigen Patienten der bei weißen Patienten an.

Es gibt keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Blutharnsäure oder die renale Harnsäureausscheidung.

Kinder und Jugendliche

Die Senkung des Blutdrucks mit 0,5 mg/kg (niedrig), 1,5 mg/kg (mittel) und 4,5 mg/kg (hoch) titrierten Zielosen von Irbesartan wurde bei 318 hypertensiven oder gefährdeten (Diabetiker, Familien-Anamnese mit Bluthochdruck) Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren über einen Zeitraum von drei Wochen bewertet. Am Ende der drei Wochen betrug die mittlere Reduktion vom Ausgangswert in der primären Wirksamkeitsvariable zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels des systolischen Blutdrucks im Sitzen (SeSBP) 11,7 mmHg (niedrige Dosis), 9,3 mmHg (mittlere Dosis), 13,2 mmHg (hohe Dosis). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Dosierungen. Die angepasste mittlere Änderung zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels des diastolischen Blutdrucks im Sitzen (SeDBD) war wie folgt: 3,8 mmHg (niedrige Dosis), 3,2 mmHg (mittel Dosis), 5,6 mmHg (hohe Dosis). Über einen nachfolgenden Zeitraum von zwei Wochen, in denen Patienten entweder auf einen Wirkstoff oder Placebo nach-randomisiert wurden, zeigten die Placebo-Patienten eine Erhöhung von 2,4 bzw. 2,0 mmHg des SeSBP und SeDBD im Vergleich zu den Veränderungen von jeweils +0,1 und -0,3 mmHg bei jenen, denen alle Dosen von Irbesartan verabreicht wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes mit Nierenerkrankung

Die Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" (Studie zu Irbesartan bei Diabetischer Nephropathie) zeigt, dass Irbesartan das Fortschreiten der Nierenerkrankung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und offenkundiger Proteinurie senkt. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, die Irbesartan, Amlodipin und Placebo verglichen hat. Bei 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie ≥ 900 mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 bis 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Irbesartan auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Patienten wurden von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Irbesartan titriert, von 2,5 mg auf 10 mg Amlodipin oder Placebo, je nach Verträglichkeit. Patienten aus allen Behandlungsgruppen erhielten üblicherweise 2 bis 4 blutdrucksenkende Mittel (z.B. Diuretika, Betablocker, Alphablocker), um einen vordefinierten Zielblutdruck von $\leq 135/85$ mmHg oder eine Senkung des systolischen Drucks um 10 mmHg zu erreichen, falls der Ausgangswert > 160 mmHg war. Sechzig Prozent (60%) der

Patienten in der Placebo-Gruppe erreichten diesen Zielblutdruck gegenüber 76% bzw. 78% in den Gruppen mit Irbesartan und Amlodipin. Irbesartan verringerte deutlich das relative Risiko im primären kombinierten Endpunkt der Verdopplung des Serumkreatinins, des terminalen Nervenversagens (ESRD) oder der Gesamtmortalität. Etwa 33% der Patienten in der Irbesartan-Gruppe erreichten den kombinierten primären renalen Endpunkt im Vergleich zu 39% bzw. 41% in der Placebo- bzw. Amlodipin-Gruppe [20% relative Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo ($p = 0,024$) und 23% relative Risikoreduktion im Vergleich zu Amlodipin ($p = 0,006$)]. Als die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes analysiert wurden, wurde keine Wirkung auf die Gesamtmortalität beobachtet, jedoch ein positiver Trend in der Reduktion terminaler Nierenerkrankungen (ESRD) und eine signifikante Reduktion bei der Verdopplung des Serumkreatinins.

Untergruppen, bestehend aus Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Alter, Dauer des Diabetes, Ausgangsblutdruck, Serumkreatinin und Albumin-Ausscheidungsrate wurden für die Wirkung der Behandlung untersucht. Bei den weiblichen und dunkelhäutigen Untergruppen, die 32% bzw. 26% der gesamten Studienpopulation darstellten, war ein renaler Nutzen nicht erkennbar, obwohl die Konfidenzintervalle dies nicht ausschließen. Was den sekundären Endpunkt der tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse betrifft, gab es keinen Unterschied zwischen den drei Gruppen in der Gesambevölkerung, obwohl eine erhöhte Inzidenz von nicht-tödlicher MI bei Frauen und eine Abnahme der Inzidenz nicht-tödlicher MI bei Männern in der Irbesartan-Gruppe zu sehen war, im Vergleich zum Placebo-basierten Dosierungsschema. Eine erhöhte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt und Schlaganfall bei Frauen mit dem Irbesartan-basierten Dosierungsschema im Vergleich zur auf Amlodipin basierenden Behandlung wurde beobachtet, während sich die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Gesamtpopulation verringert hat. Es wurde keine richtige Erklärung für diesen Befund bei Frauen festgestellt.

Die Studie zur "Wirkung von Irbesartan auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (IRMA 2)" zeigt, dass 300 mg Irbesartan das Auftreten manifester Proteinurie bei Patienten mit Mikroalbuminurie verzögert. IRMA 2 war eine placebokontrollierte, doppelblinde Morbiditätsstudie an 590 Patienten mit Typ 2-Diabetes, Mikroalbuminurie (30-300 mg/Tag) und normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl bei Männern und $<1,1$ mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Irbesartan auf das Fortschreiten zur klinischen (manifesten) Proteinurie (Urin-Albumin-Ausscheidungsrate (UAE) > 300 mg/Tag, und eine Erhöhung der UAE von mindestens 30% vom Ausgangswert). Der vorgegebene Zielblutdruck war $\leq 135/85$ mmHg. Zusätzliche antihypertensive Wirkstoffe (außer ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Dihydropyridin-Kalzium-Blocker) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während ein ähnlicher Blutdruck in allen Behandlungsgruppen erreicht wurde, erreichten weniger Patienten aus der 300 mg Irbesartan-Gruppe (5,2%) als in der Placebo (14,9%) oder in der 150 mg Irbesartan-Gruppe (9,7%) den Endpunkt der offenkundigen Proteinurie und zeigten eine 70% relative Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0004$) für die höhere Dosis. Eine gleichzeitige Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurde nicht in den ersten drei Monaten der Behandlung beobachtet. Die Verlangsamung der Progression zur klinischen Proteinurie war bereits nach 3 Monaten ersichtlich und hielt über den Zeitraum von 2 Jahren an. Eine Regression zur Normoalbuminurie (<30 mg/Tag) war in der Irbesartan 300 mg-Gruppe (34%) häufiger als in der Placebo-Gruppe (21%).

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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Irbesartan gut resorbiert: Studien einer absoluten Bioverfügbarkeit ergaben Werte von ca. 60-80%. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan nicht wesentlich.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 96%, mit einer geringfügigen Bindung an die zellulären Blutkomponenten. Das Verteilungsvolumen beträgt 53-93 Liter.

Biotransformation

Nach oraler oder intravenöser Verabreichung von ^{14}C -Irbesartan gehen 80-85% der Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird in der Leber durch Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist Irbesartanglukuronid (ca. 6%). In-vitro-Studien zeigen, dass Irbesartan überwiegend durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; das Isoenzym CYP3A4 hat einen vernachlässigbaren Effekt.

Linearität/Nicht-Linearität

Irbesartan zeigt eine lineare und dosis-proportionale Pharmakokinetik im Dosisbereich von 10 bis 600 mg. Ein unterproportionaler Anstieg der oralen Absorption bei Dosen von über 600 mg (zweimal die empfohlene Maximaldosis) wurde beobachtet; der Mechanismus dafür ist nicht bekannt. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1,5 - 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Gesamtkörper-Clearance und die renale Clearance betragen 157-176 bzw. 3-3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11-15 Stunden. Die eingeschwungene Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn einer einmaligen täglichen Dosierung erreicht. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan ($<20\%$) im Plasma wird nach wiederholter einmaliger täglicher Dosierung beobachtet. In einer Studie wurden etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan bei weiblichen Patienten mit Hypertonie beobachtet. Jedoch gab es keinen Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Eine Dosisanpassung ist bei weiblichen Patienten nicht notwendig. AUC- und C_{max} -Werte bei Irbesartan waren bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) etwas höher als bei jüngeren Probanden (18-40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit änderte sich jedoch nicht wesentlich. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht notwendig.

Elimination

Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Verabreichung von ^{14}C -Irbesartan werden etwa 20% der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Fäzes zurückgewonnen. Weniger als 2% der Dosis im Urin werden als unverändertes Irbesartan ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irbesartan wurden an 23 hypertensiven Kindern nach der Verabreichung von täglichen Einfach- und Mehrfachdosen von Irbesartan (2 mg/kg) bis zu einer maximalen Tagesdosis von 150 mg über vier Wochen ausgewertet. Von diesen 23 Kindern konnten 21 zum Vergleich der Pharmakokinetik mit Erwachsenen (zwölf Kinder über 12 Jahre, neun Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) bewertet werden. Die Werte für C_{max} , AUC und Ausscheidungsrate waren vergleichbar mit denen bei erwachsenen Patienten, die 150 mg Irbesartan pro Tag erhielten. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (18%) im Plasma wurde nach wiederholter einfacher täglicher Gabe beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten unter Hämodialyse ändert sich die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ändert sich die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich.

Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung durchgeführt.



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gab keine Hinweise auf eine anormale systemische oder Zielorgan-Toxizität bei klinisch relevanten Dosen. 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 Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) wurden degenerative Veränderungen in der Niere (wie interstitielle Nephritis, Ausdehnung der Tubuli, basophile Tubuli, erhöhte Plasmaspiegel von Harnstoff und Kreatinin) durch Irbesartan bei Ratten und beim Makaken induziert und werden als sekundär im Hinblick auf die blutdrucksenkende Wirkung des Arzneimittels angesehen, was zu einer verminderten Nierendurchblutung führte. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥ 90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). All diese Veränderungen waren auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen. Im therapeutischen Dosisbereich 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 Fruchtbarkeit und Reproduktionsleistung wurde in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten auch bei oralen Dosen von Irbesartan nicht beeinflusst, bei denen Eltern-Toxizität (50 bis 650 mg/kg/Tag) verursacht wurde, einschließlich der Sterblichkeit bei der höchsten Dosis. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Anzahl der Corpora lutea, Implantate oder lebenden Föten beobachtet. Irbesartan hatte keinen Einfluss auf das Überleben, die Entwicklung, bzw. Reproduktion von Nachkommen. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass das radioaktiv markierte Irbesartan in Föten von Ratten und Kaninchen festgestellt wurde. Irbesartan wird in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden.

Tierexperimentelle Studien mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Föten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden Fehlgeburten oder eine vorzeitige Resorption bei Dosen festgestellt, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod führten. Es wurde keine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen beobachtet.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Laktose-Monohydrat
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ B) (Ph.Eur.)
- Polysorbat 80
- Hypromellose 5 cps
- Mikrokristalline Cellulose
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

- Hypromellose 5 cps
- Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ACLAR/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen mit 7, 10, 14, 28, 56, 64, 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung.

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
 Lyoner Straße 20
 60528 Frankfurt/Main
 Deutschland

8 ZULASSUNGNUMMERN

Irbesartan Micro Labs Filmtabletten

75 mg - 91588.00.00
 150 mg - 91589.00.00
 300 mg - 91590.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07. Oktober 2015/22. November 2019

10 STAND DER INFORMATION

22.01.2025

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig