1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Aprovel 75 mg Filmtabletten
Aprovel 150 mg Filmtabletten
Aprovel 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aprovel 75 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 75 mg Irbesartan.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 25,50 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Aprovel 150 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 150 mg Irbesartan.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 51,00 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Aprovel 300 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 102,00 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Aprovel 75 mg Filmtabletten
Weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2871.

Aprovel 150 mg Filmtabletten
Weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2872.

Aprovel 300 mg Filmtabletten
Weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2873.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aprovel wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Es ist auch indiziert zur Behandlung der Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die übliche empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis ist 150 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. Bei einer Dosierung von 150 mg einmal täglich wird mit Aprovel im Allgemeinen eine bessere Blutdruckkontrolle über 24 Stunden erreicht als mit 75 mg. Dennoch sollte, vor allem bei Patienten unter Hämodialyse und bei älteren Patienten über 75 Jahre, eine Anfangsdosierung von 75 mg in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg einmal täglich nur unzureichend eingestellt werden kann, kann die Dosierung von Aprovel auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Aprovel (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, der bevorzugten Erhaltungsdosis zur Behandlung der Nierenerkrankung, gesteigert werden.

Der Beweis für den renalen Nutzen von Aprovel bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern basiert auf Studien, in denen zusätzlich zu Irbesartan je nach Bedarf andere antihypertensive Wirkstoffe verabreicht wurden, um den Zielblutdruck zu erreichen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten unter Hämodialyse sollte eine niedrigere Anfangsdosis (75 mg) in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegt keine klinische Erfahrung vor.

Ältere Patienten
Zwar sollte bei Patienten über 75 Jahre eine Anfangsdosierung von 75 mg in Erwägung gezogen werden, normalerweise ist jedoch bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Aprovel bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Aprovel mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Natrium- und/oder Volumenmangel: Bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch vorausgegangene hoch dosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen kann eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Dosis, auftreten. Solche Zustände sollten vor Gabe von Aprovel ausgeglichen werden.

Renovaskuläre Hypertonie: Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Obwohl dies für Aprovel nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zu erwarten.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Wenn Aprovel Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und -kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Aprovel bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor.

Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes und Nierenerkrankung: In der Studie an Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung war die Wirkung von Irbesartan auf renale und kardiovaskuläre Ereignisse nicht in allen Untergruppen konstant. Sie erschien insbesondere bei Frauen und Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger günstig (siehe Abschnitt 5.1).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Hypoglykämie: Aprovel 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).

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

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

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie: Wie bei anderen Vasodilatatoren 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 Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Aprovel nicht empfohlen.

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

Wie bei Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern beobachtet, kommt es bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe unter Irbesartan und den anderen Angiotensin-Antagonisten anscheinend zu einer geringeren Senkung des Blutdruckes als bei Kaukasiern. Dies ist wahrscheinlich auf das häufigere Vorkommen eines Niedrig-Renin-Status bei der schwarzen Bevölkerung zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Schwangerschaft: Eine Behandlung mit 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).

Kinder und Jugendliche: Irbesartan wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren untersucht; die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung auf Kinder auszuweiten, bis weitere Daten verfügbar werden (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Sonstige Bestandteile:
Aprovel Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Aprovel 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; dennoch wurde Aprovel problemlos mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln wie Betablockern, Kalziumantagonisten mit langer Wirksamkeit und Thiaziddiuretika verabreicht. Eine Vorbehandlung mit hohen Dosen von Diuretika kann bei Beginn der Therapie mit Aprovel zu Flüssigkeitsmangel und zum Risiko eines übermäßigen Blutdruckabfalls führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels (z. B. Heparin) verursachen können, kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen, wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, 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 Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

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

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAID zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe 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 Medikament, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit Irbesartan nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

sen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptorhemmern (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).

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

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

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

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

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

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Irbesartan die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Beim Bedienen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen sollte beachtet werden, dass während der Behandlung Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In placebokontrollierten klinischen Prüfungen bei Patienten mit Hypertonie unterschied sich die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Wirkungen in der Irbesartan- (56,2 %) und der Placebo-Gruppe (56,5 %) nicht. Bei den mit Irbesartan behandelten Patienten kam es weniger häufig zum Absetzen der Therapie wegen klinischer oder laborchemischer unerwünschter Wirkungen (3,3 %) als bei den mit Placebo behandelten Patienten (4,5 %). Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen war unabhängig von Dosis (im empfohlenen Dosisbereich), Geschlecht, Alter, ethnischer 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) berichtet, aber häufiger als in der Placebo-Gruppe.

Die folgende Tabelle zeigt die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in placebokontrollierten Studien berichtet wurden, in denen 1.965 hypertensive Patienten mit Irbesartan behandelt wurden. Begriffe, die mit einem Stern (*) versehen sind, beziehen sich auf unerwünschte Reaktionen, die zusätzlich bei > 2 % der diabetischen, hypertensiven Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und offenkundiger Proteinurie und häufiger als in der Placebo-Gruppe auftraten.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach den folgenden Kriterien definiert:
sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Zusätzlich sind Nebenwirkungen aufgelistet, die seit der Markteinführung berichtet wurden. Diese Nebenwirkungen stammen aus Spontanberichten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Hypersensitivitätsreaktionen wie Angioödeme, Ausschlag, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Hyperkaliämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel*
Nicht bekannt: Vertigo, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen
Häufig: orthostatische Hypotonie*
Gelegentlich: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich: Durchfall, Dyspepsie/Sodbrennen
Selten: intestinales Angioödem
Nicht bekannt: Störung des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Ikterus
Nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: muskuloskelettale Schmerzen*
Nicht bekannt: Arthralgie, Myalgie (gelegentlich verbunden mit erhöhter Plasma-Kreatinkinase-Aktivität), Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen einschließlich Fällen von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Erschöpfung
Gelegentlich: Brustschmerzen

Untersuchungen
Sehr häufig: Hyperkaliämie* trat häufiger bei diabetischen Patienten auf, die mit Irbesartan behandelt wurden, als unter Placebo. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion trat Hyperkaliämie (≥ 5,5 mEq/l) bei 29,4 % (d. h. sehr häufig) 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 Hyperkaliämie (≥ 5,5 mEq/l) bei 46,3 % (d. h. sehr häufig) der Patienten in der Irbesartan-Gruppe bzw. bei 26,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf.
Häufig: Ein signifikanter Anstieg der Plasma-Kreatinkinase wurde häufig beobachtet bei Patienten, die mit Irbesartan behandelt wurden (1,7 %). Dieser Anstieg war in keinem Fall mit nachweisbaren, klinisch relevanten muskuloskelettalen Ereignissen assoziiert.
Bei 1,7 % der hypertensiven Patienten mit fortgeschrittener diabetischer Nephro-

pathie, die mit Irbesartan behandelt wurden, wurde eine Abnahme des Hämoglobins*, die klinisch nicht relevant war, beobachtet.

Kinder und Jugendliche
In einer randomisierten Studie, in die 318 hypertensive Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, traten in der dreiwöchigen Doppelblindphase die folgenden Nebenwirkungen auf: Kopfschmerzen (7,9 %), Hypotonie (2,2 %), Schwindel (1,9 %) und Husten (0,9 %). Die häufigsten auffälligen Laborwerte in der 26-wöchigen unverblindeten Phase dieser Studie waren ein Anstieg des Serumkreatinins (bei 6,5 % der Kinder) 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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Die Behandlung von Erwachsenen mit Dosen von bis zu 900 mg/Tag über 8 Wochen ergab keine schweren Unverträglichkeiten. Die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung sind vermutlich Hypotonie und Tachykardie; ebenso könnte nach Überdosierung eine Bradykardie auftreten. Es liegen keine Angaben über die Behandlung einer Überdosierung mit Aprovel vor. Der Patient sollte sorgfältig überwacht und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Empfohlen wird u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die Verabreichung von 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: C09C A04.

Wirkmechanismus
Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT_1). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT_1-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT_1-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasmarenin- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut, nicht. Irbesartan ist ohne vorhergehende metabolische Umwandlung wirksam.

Klinische Wirksamkeit

Hypertonie
Irbesartan senkt den Blutdruck, wobei die Herzfrequenz nur minimal verändert wird. Der Blutdruckabfall ist bei einer einmal täglichen Dosierung dosisabhängig, erreicht jedoch gewöhnlich bei Dosierungen über 300 mg ein Plateau. 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.

Der maximale Blutdruckabfall wird 3 bis 6 Stunden nach Verabreichung erreicht. Der blutdrucksenkende Effekt bleibt über mindestens 24 Stunden erhalten. Im empfohlenen Dosisbereich betrug der Blutdruckabfall nach 24 Stunden noch 60 – 70 % der maximalen Abnahme der systolischen und diastolischen Werte. Eine einmal tägliche Gabe von 150 mg führte zu ähnlichen minimalen Blutspiegeln und mittlerer 24-Stunden-Wirkung wie die gleiche Tagesdosis, verteilt auf 2 Einzelgaben.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Aprovel ist innerhalb von 1 – 2 Wochen deutlich nachweisbar, die maximale Wirkung ist 4 – 6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Der antihypertensive Effekt bleibt bei Langzeitbehandlung erhalten. Nach Absetzen der Therapie erreicht der Blutdruck allmählich wieder die Ausgangswerte. Ein „Rebound-Hochdruck“ wurde nicht beobachtet.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan und Thiaziddiuretika ist additiv. Bei Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan allein nicht ausreichend gesenkt werden kann, führt die zusätzliche Verabreichung einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zu einer weiteren Blutdrucksenkung um 7 – 10/3 – 6 mmHg (systolisch/diastolisch) zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels (nach Bereinigung um den Placeboeffekt).

Die Wirksamkeit von Aprovel wird durch Alter und Geschlecht nicht beeinflusst. Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, sprechen Patienten mit dunkler Hautfarbe weniger auf eine Irbesartan-Monotherapie an. Wenn Irbesartan in Kombination mit einer niedrigen Dosis Hydrochlorothiazid (z. B. 12,5 mg pro Tag) verabreicht wird, ist der antihypertensive Effekt bei Patienten mit dunkler Hautfarbe mit dem bei weißen Patienten vergleichbar.

Es zeigt sich keine klinisch bedeutsame Wirkung auf den Blutharnsäurespiegel oder die renale Harnsäureausscheidung.

Kinder und Jugendliche
Die blutdrucksenkende Wirkung von 0,5 mg/kg (niedrige Dosis), 1,5 mg/kg (mittlere Dosis) und 4,5 mg/kg (hohe Dosis) Irbesartan wurde in einer Studie, in die 318 hypertensive oder hypertoniegefährdete (Diabetes oder Hypertonie in der Familienanamnese) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, über einen Zeitraum von 3 Wochen untersucht. Am Ende der 3 Wochen betrug die durchschnittliche Blutdrucksenkung bezogen auf den Ausgangswert (angegeben als primärer Wirksamkeitsparameter systolischer Blutdruck [SBD] im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels) 11,7 mmHg (niedrige Dosis), 9,3 mmHg (mittlere Dosis) und 13,2 mmHg (hohe Dosis). Zwischen diesen Dosierungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die adjustierten mittleren Änderungen des diastolischen Blutdrucks (DBD) im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels betrugen 3,8 mmHg (niedrige Dosis), 3,2 mmHg (mittlere Dosis) und 5,6 mmHg (hohe Dosis). In der nachfolgenden zweiwöchigen Phase, in der die Patienten erneut randomisiert einer Wirkstoff- oder Placebo-Gruppe zugeteilt wurden, stieg in der Placebo-Gruppe der SBD um 2,4 mmHg und der DBD um 2,0 mmHg an. Im Gegensatz dazu änderte sich der SBD um +0,1 mmHg und der DBD um −0,3 mmHg bei den Patienten, die unterschiedliche Dosen Irbesartan erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie und Typ-2-Diabetes mit Nierenerkrankung
Die Irbesartan-Studie zur diabetischen Nephropathie (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT) zeigt, dass Irbesartan das Fortschreiten einer Nierenerkrankung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Aprovel, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie ≥ 900 mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Aprovel auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Aprovel, von 2,5 mg auf 10 mg Amlodipin oder Placebo titriert. Patienten aus allen Behandlungsgruppen erhielten üblicherweise 2 bis 4 blutdrucksenkende Wirkstoffe (z. B. Diuretika, Betablocker, Alphablocker), um einen vorab definierten Zielblutdruck von ≤ 135/85 mmHg oder eine Verringerung des systolischen Drucks um 10 mmHg zu erreichen, falls der Ausgangswert > 160 mmHg betrug. 60 % der Patienten in der Placebo-Gruppe erreichten diesen Zielblutdruck gegenüber 76 % der Irbesartan-Gruppe bzw. 78 % der Amlodipin-Gruppe. Irbesartan senkte signifikant das relative Risiko des kombinierten primären Endpunktes Verdopplung des Serumkreatinins, terminale Nierenerkrankung (end-stage renal disease, ESRD) oder Gesamtmortalität. Ungefähr 33 % der Patienten aus der Irbesartan-Gruppe erreichten den kombinierten primären renalen Endpunkt verglichen mit 39 % in der Placebo-Gruppe bzw. 41 % in der Amlodipin-Gruppe (20 % relative Risikoreduktion vs. Placebo [p = 0,024] und 23 % relative Risikoreduktion verglichen mit Am-

lodipin [p = 0,006]). Bei der Analyse der einzelnen Komponenten des primären Endpunktes wurde keine Wirkung auf die Gesamtmortalität, jedoch ein positiver Trend zugunsten der Reduktion terminaler Nierenerkrankung und eine signifikante Reduktion bei der Verdopplung des Serumkreatinins festgestellt.

Untergruppen, bestehend aus Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Alter, Dauer des Diabetes, Ausgangsblutdruck, Serumkreatinin und Albumin-Ausscheidungsrate, wurden in Hinblick auf die Wirkung der Behandlung untersucht. In der Untergruppe der Frauen und der Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die mit 32 % bzw. 26 % der gesamten Studienpopulation vertreten waren, gab es keinen klaren renalen Nutzen, obwohl die Konfidenzintervalle dies nicht ausschließen. Obwohl bei Frauen eine erhöhte und bei Männern eine verminderte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt in der Irbesartan-Gruppe im Vergleich zur auf Placebo basierenden Behandlung festgestellt wurde, gab es in Hinblick auf den sekundären Endpunkt der tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignisse keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen der Gesamtpopulation. Während die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Gesamtpopulation verringert werden konnte, wurde bei Frauen in der Irbesartan-Gruppe im Vergleich zur auf Amlodipin basierenden Behandlung eine erhöhte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt und Schlaganfall festgestellt. Jedoch konnte für diesen Befund bei Frauen keine ausreichende Erklärung gefunden werden.

Die Studie zur „Wirkung von Irbesartan auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (IRMA 2)“ zeigt, dass 300 mg Irbesartan bei Patienten mit Mikroalbuminurie das Fortschreiten zu manifester Proteinurie verzögert. IRMA 2 war eine placebokontrollierte, doppelblinde Morbiditätsstudie an 590 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Mikroalbuminurie (30 – 300 mg/Tag) und normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl bei Männern und < 1,1 mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Aprovel auf das Fortschreiten zu klinischer (manifester) Proteinurie (Urin-Albumin-Ausscheidungsrate [UAER] > 300 mg/Tag und einen UAER-Anstieg von mindestens 30 % über den Ausgangswert). Der festgelegte Zielblutdruck war ≤ 135/85 mmHg. Zusätzliche antihypertensive Wirkstoffe (außer ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Dihydropyridin-Kalziumblockern) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während in allen Behandlungsgruppen ähnliche Blutdruckwerte erreicht wurden, erreichten weniger Patienten aus der 300-mg-Irbesartan-Gruppe den Endpunkt manifeste Proteinurie (5,2 %) als in der Placebo-Gruppe (14,9 %) oder in der 150-mg-Irbesartan-Gruppe (9,7 %), was eine relative Risikoreduktion von 70 % vs. Placebo (p = 0,0004) zugunsten der höheren Dosis darstellt. In den ersten drei Monaten der Behandlung wurde keine gleichzeitige Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beobachtet. Die Verlangsamung der Progression zur klinischen Proteinurie war bereits nach drei Monaten deutlich und hielt über den Zeitraum von 2 Jahren hinweg an. Regression zur Normoalbuminurie (< 30 mg/Tag) trat in der Aprovel-300-mg-Gruppe häufiger (34 %) auf 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 mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 60 – 80 %. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan nicht signifikant.

Verteilung
Die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 96 %, und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen beträgt 53 – 93 Liter.

Biotransformation
Nach oraler oder intravenöser Verabreichung von ^{14}C-Irbesartan gehen 80 – 85 % der Radioaktivität im Blutplasma auf unverändertes Irbesartan zurück. Irbesartan wird in der Leber durch Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Blut 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/Nichtlinearität
Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10 bis 600 mg eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik. Ein unterproportionaler Anstieg der Absorption nach oraler Gabe wurde bei Dosen über 600 mg (das ist doppelt so hoch wie die empfohlene Maximaldosis) beobachtet; der zugrunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Spitzenkonzentrationen im Blutplasma werden 1,5 – 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Gesamtkörperclearance und die renale Clearance beträgt 157 – 176 bzw. 3 – 3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 11 – 15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit einmal täglicher Gabe erreicht. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe wird nur eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (< 20 %) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) die AUC- und C_{max}-Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18 – 40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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 Faeces wiedergefunden. Weniger als 2 % der verabreichten Dosis werden als nicht metabolisiertes Irbesartan im Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irbesartan wurden an 23 hypertensiven Kindern nach einfacher und wiederholter Gabe von Irbesartan (2 mg/kg) bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 150 mg über 4 Wochen untersucht. Von diesen 23 Kindern konnten 21 (12 Kinder über 12 Jahre, 9 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) für einen Vergleich der Pharmakokinetik mit den pharmakokinetischen Eigenschaften von Erwachsenen berücksichtigt werden. Die Werte für C_{max}, AUC und Ausscheidungsrate waren vergleichbar zu den Werten bei erwachsenen Patienten, die 150 mg Irbesartan pro

Tag erhielten. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (18 %) im Plasma wurde nach wiederholter einmal täglicher Gabe beobachtet.

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

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

In nicht klinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan eine Reduktion der roten Blutzellparameter. Bei sehr hohen Dosen wurden bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Nieren verursacht (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes von Irbesartan, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen. Dieser Befund wurde als Folge der pharmakologischen Wirkung von Irbesartan mit geringer klinischer Relevanz eingestuft.

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

Die Fertilität und das Fortpflanzungsverhalten wurden in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt. 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. Tierstudien zeigen, dass radioaktiv markiertes Irbesartan in Ratten- und Kaninchenfeten nachgewiesen werden kann. Irbesartan geht in die Milch laktierender Ratten über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3000
Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 28 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 30 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 56 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 84 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 90 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 98 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 56 × 1 Filmtablette in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Aprovel 75 mg Filmtabletten
EU/1/97/046/016 – 020
EU/1/97/046/031
EU/1/97/046/034
EU/1/97/046/037

Aprovel 150 mg Filmtabletten
EU/1/97/046/021 – 025
EU/1/97/046/032
EU/1/97/046/035
EU/1/97/046/038

Aprovel 300 mg Filmtabletten
EU/1/97/046/026 – 030
EU/1/97/046/033
EU/1/97/046/036
EU/1/97/046/039

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
medinfo.de@sanofi.com

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt