

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

*IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 42,50 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

*IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 97,50 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

*IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 85,00 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette

*IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Rosafarbene bis rote, ovale, ca. 12,6 x 6,6 mm große Filmtabletten geprägt mit „IH 1“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

*IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Gelbe, ovale, ca. 15,6 x 8,1 mm große Filmtabletten geprägt mit „IH 3“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

*IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten*

Rosafarbene bis rote, ovale, ca. 15,6 x 8,1 mm große Filmtabletten geprägt mit „IH 2“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

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

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung

IRBESARTAN COMP BASICS 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 fixe Kombination in Erwägung gezogen werden:

- IRBESARTAN COMP BASICS 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 BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



- IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Irbesartan 300 mg oder Irbesartan/Hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nicht ausreichend eingestellt ist.
- IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit IRBESARTAN BASICS 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 BASICS 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 BASICS nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) empfohlen. Bei diesen Patienten sind Schleifendiuretika vorzuziehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance  $\geq$  30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

IRBESARTAN COMP BASICS ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht indiziert. Thiaziddiuretika sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von IRBESARTAN COMP BASICS 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 BASICS erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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 Leberzirrhose und Cholestase
- gleichzeitige Anwendung von IRBESARTAN COMP BASICS mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

#### 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 BASICS 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.

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



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

### Hypotonie – Patienten mit Volumenmangel

Die Anwendung von Irbesartan/Hydrochlorothiazid 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 eine hochdosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor Beginn einer Therapie mit IRBESARTAN COMP BASICS ausgeglichen werden.

### Nierenarterienstenose – Renovaskuläre Hypertonie

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

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

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-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.“

### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

### Primärer Aldosteronismus

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

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



### Metabolische und endokrine Effekte

Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen. Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden.

Irbesartan kann Hypoglykämien induzieren, insbesondere bei Diabetikern. Bei Patienten, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden, sollte eine angemessene Blutzuckerüberwachung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung des Insulins oder Antidiabetikums kann erforderlich sein, wenn dies angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5). Eine Erhöhung des Cholesterin- oder Triglyceridspiegels wurde mit einer Thiaziddiuretika-Behandlung in Verbindung gebracht, wobei aber unter einer Dosis von 12,5 mg, wie in IRBESARTAN COMP BASICS enthalten, nur geringe oder keine derartigen Effekte berichtet wurden.

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

### Elektrolytstörungen

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

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) hervorrufen. Warnzeichen für eine Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl sich unter Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Irbesartan eine diuretika-induzierte 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 Irbesartan, eine Wirkkomponente von IRBESARTAN COMP BASICS, eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine entsprechende Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder Salzersatzpräparate, die Kalium enthalten, sollten mit Vorsicht zusammen mit IRBESARTAN COMP BASICS angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

### Lithium

Die Kombination von Lithium und IRBESARTAN COMP BASICS wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Dopingtest

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

### Allgemein

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

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

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



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

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

### Schwangerschaft

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

### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres 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. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder von Augenschmerzen. Sie treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms zählen u.a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.8).

### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Natrium

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

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

### Andere Antihypertonika

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

### Arzneimittel, die Aliskiren enthalten, oder ACE-Hemmer

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

### Lithium

Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Außerdem wird die renale Lithium-Clearance durch Thiaziddiuretika reduziert. Deshalb kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch IRBESARTAN COMP BASICS erhöht werden.

Daher wird die Kombination von Lithium und IRBESARTAN COMP BASICS nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.



**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



### Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen

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

### Arzneimittel, die durch Störungen im Serumkaliumhaushalt beeinflusst werden

Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums wird bei gleichzeitiger Anwendung von IRBESARTAN COMP BASICS mit 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. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure [ $> 3$  g/Tag] und nicht-selektiven NSAR) angewendet werden, kann eine Minderung 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, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Anwendung sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

### Repaglinid

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

### Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan

In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Arzneimittel, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet.

Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Anwendung mit Irbesartan nicht verändert.

### Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Anwendung können die folgenden Interaktionen mit Thiaziddiuretika auftreten:

#### *Alkohol*

Orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden.

#### *Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin)*

Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Colestyramin und Colestipolharze*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Anionenaustauscherharzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt sein. IRBESARTAN COMP BASICS sollte mindestens eine Stunde vor oder vier Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

#### *Kortikosteroide, ACTH*

Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, kann verstärkt werden.

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



### *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 Thiaziddiuretika 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.

### *Muskelrelaxantien, nicht depolarisierend (z.B. Tubocurarin)*

Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

### *Arzneimittel gegen Gicht*

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

### *Calciumsalze*

Aufgrund einer verminderten Ausscheidung können Thiaziddiuretika zu einem Anstieg der Serumcalciumkonzentration führen. Falls eine Verschreibung von Calciumergänzungspräparaten oder calciumsparenden Arzneimitteln (z.B. eine Vitamin D-Behandlung) notwendig ist, sollte die Serumcalciumkonzentration kontrolliert und die Calciumdosis entsprechend angepasst werden.

### *Carbamazepin*

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Hydrochlorothiazid wurde mit dem Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie in Zusammenhang gebracht. Die Elektrolyte sollten daher bei gleichzeitiger Anwendung überwacht werden. Wenn möglich, sollte ein Diuretikum aus einer anderen Klasse benutzt werden.

### *Andere Wechselwirkungen*

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

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

### Schwangerschaft

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

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

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

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AIIRA während des zweiten und dritten Trimesters fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit AIIRAs gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



Säuglinge, deren Mütter AIIIRAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe 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.

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

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

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

### Stillzeit

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

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

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

### *Hydrochlorothiazid*

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination:

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

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



IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
 IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
 IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten



Die Häufigkeit der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen ist nach folgenden Kriterien 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.

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Nicht bekannt	Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Ausschlag, Urtikaria
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Nicht bekannt	Hyperkaliämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	orthostatischer Schwindel
	Nicht bekannt	Kopfschmerzen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Nicht bekannt	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	Gelegentlich	Synkope, Hypotonie Tachykardie, Ödeme
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Gelegentlich	Hitzegefühl/Hautrötungen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Nicht bekannt	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Übelkeit/Erbrechen
	Gelegentlich	Diarrhö
	Nicht bekannt	Dyspepsie, Dysgeusie
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Ikterus
	Nicht bekannt	Hepatitis, abnormale Leberfunktion
<b>Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Gelegentlich	Schwellungen der Extremitäten
	Nicht bekannt	Arthralgie, Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig	abnormales Wasserlassen
	Nicht bekannt	eingeschränkte Nierenfunktion, einschließlich vereinzelter Fälle von Nierenversagen bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Gelegentlich	sexuelle Dysfunktion, Änderungen der Libido
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Müdigkeit
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff (Blood-Urea Nitrogen = BUN), Kreatinin und Kreatinkinase
	Gelegentlich	Verringerung von Serumkalium und -natrium

\* Die Häufigkeit für Nebenwirkungen, die aus Spontanmeldungen bekannt wurden, wird als „Nicht bekannt“ beschrieben.

## Fachinformation

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



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 BASICS auftreten. Die unten aufgeführten Tabellen 2 und 3 beschreiben die Nebenwirkungen, die mit den einzelnen Bestandteilen von IRBESARTAN COMP BASICS berichtet wurden.

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Nicht bekannt	Anämie, Thrombozytopenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Nicht bekannt	Hypoglykämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion einschließlich eines anaphylaktischen Schocks
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Gelegentlich	Brustschmerzen

<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	Nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Nicht bekannt	aplastische Anämie, Knochenmarkdepression, Neutropenie/Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Nicht bekannt	Depression, Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Nicht bekannt	Vertigo, Parästhesie, Benommenheit, Unruhe
<b>Augenerkrankungen</b>	Nicht bekannt	vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie, akute Myopie und sekundäres akutes Winkelblockglaukom, Aderhauterguss
<b>Herzerkrankungen</b>	Nicht bekannt	Herzrhythmusstörungen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Nicht bekannt	lageabhängige Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Sehr selten	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem) (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Nicht bekannt	Pankreatitis, Anorexie, Diarrhö, Obstipation, Magenverstimmung, Sialadenitis, Appetitlosigkeit
<b>Leber und Gallenerkrankungen</b>	Nicht bekannt	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis), kutane Lupus-erythematoses-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung von kutanem Lupus erythematoses, Photosensibilisierungsreaktionen, Ausschlag, Urtikaria
<b>Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Nicht bekannt	Schwäche, Muskelkrämpfe

IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
 IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
 IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten



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

<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Nicht bekannt	interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Nicht bekannt	Fieber
<b>Untersuchungen</b>	Nicht bekannt	Elektrolytstörungen (einschließlich Hypokaliämie und Hyponatriämie, siehe Abschnitt 4.4), Hyperurikämie, Glucosurie, Hyperglykämie, Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden

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

*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

**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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

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

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

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

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

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika  
ATC Code: C09DA04

##### Wirkmechanismus

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

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Subtyp AT<sub>1</sub>). Es blockiert erwartungsgemäß alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II(AT<sub>1</sub>)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasmarenin- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich bei Patienten ohne Risiko für eine Elektrolytstörung (siehe 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 Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiaziddiuretika 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 Serumkaliumspiegel. Vermutlich durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann eine gleichzeitige Anwendung von Irbesartan dem Kaliumverlust, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht, entgegenwirken. Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein und hält ungefähr 6 bis 12 Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach 4 Stunden erreicht ist.

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

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

Die 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 minimalem Blutspiegel 24 Stunden nach Anwendung der letzten Dosis zu einer durchschnittlichen Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 12,9/6,9 mmHg. Die maximale Wirkung trat nach 3-6 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 führt. Der bei ambulanter Blutdruckkontrolle beobachtete Quotient der Wirkung bei minimalem und maximalem Blutspiegel („trough-to-peak“-Wert) von Irbesartan/Hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg betrug 100 %. Der beim niedergelassenen Arzt mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessene „trough-to-peak“-Effekt von Irbesartan/Hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg bzw. Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300 mg/12,5 mg betrug 68 % bzw. 76 %. Bei Untersuchung der 24 Stunden-Wirkung zeigte sich keine übermäßige Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung, was für eine sichere und wirksame Blutdrucksenkung über das gesamte Dosierungsintervall bei 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.

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



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

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

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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 minimalen Blutspiegels  $<$  90 mmHg) verglichen mit 33,2 % der Patienten, die nur Irbesartan erhielten ( $p = 0,0005$ ). Der durchschnittliche Blutdruck am Anfang der Studie betrug etwa 172/113 mmHg in beiden Behandlungsarmen. Die durchschnittliche Senkung des Blutdruckes (SeSBD/SeDBD) in der Woche 5 betrug 30,8/24,0 mmHg in der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Gruppe und 21,1/19,3 mmHg in der Irbesartan-Gruppe ( $p < 0,0001$ ).

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

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-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.



**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



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 HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\,000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4;31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen.

Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### Resorption

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

#### Verteilung

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

#### Linearität/Nicht-Linearität

Irbesartan zeigt im Dosisbereich von 10 bis 600 mg eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik. Ein unterproportionaler Anstieg der Resorption nach oraler Anwendung wurde bei Dosen über 600 mg beobachtet; der zugrunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Gesamtkörperclearance und die renale Clearance betragen 157-176 bzw. 3,0-3,5 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Irbesartan beträgt 11-15 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wird 3 Tage nach Beginn eines Dosierungsschemas mit 1-mal täglicher Anwendung erreicht. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung wird nur eine geringe Akkumulation von Irbesartan ( $< 20\%$ ) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesartan beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesartan. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden ( $\geq 65$  Jahre) die AUC- und  $C_{max}$ -Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18 bis 40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 5-15 Stunden.

#### Biotransformation

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

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



### Elimination

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Irbesartan/Hydrochlorothiazid:

Die potenzielle Toxizität der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nach oraler Verabreichung wurde bei Ratten und Makaken in bis zu 6 Monate dauernden Studien untersucht. Es ergaben sich keine toxikologischen Befunde, die für den therapeutischen Einsatz beim Menschen relevant sind.

Die folgenden Veränderungen, die bei Ratten und Makaken, die eine Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Kombination von 10/10 bzw. 90/90 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet wurden, wurden auch mit einem der beiden Arzneimittel allein beobachtet und/oder waren Folge der Blutdrucksenkung (es wurden keine signifikanten toxikologischen Interaktionen beobachtet):

- Nierenveränderungen, charakterisiert durch einen leichten Anstieg von Serumharnstoff und -kreatinin, und Hyperplasie/Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates als direkte Folge der Wechselwirkung von Irbesartan mit dem Renin-Angiotensin-System.
- Eine leichte Verringerung der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit).
- Verfärbung des Magens, Ulzera und fokale Nekrosen der Magenschleimhaut wurden bei einigen Ratten in einer 6-Monats-Toxizitätsstudie mit Irbesartan 90 mg/kg/Tag, Hydrochlorothiazid 90 mg/kg/Tag und Irbesartan/Hydrochlorothiazid 10/10 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Läsionen wurden nicht bei Makaken beobachtet.
- Verringerungen des Serumkaliumspiegels durch Hydrochlorothiazid, die teilweise verhindert wurden, wenn Hydrochlorothiazid in Kombination mit Irbesartan verabreicht wurde.

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

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

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

### Irbesartan

Bei klinisch relevanten Dosen gibt es keine Hinweise auf eine anomale systemische Toxizität oder Toxizität am Zielorgan. In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/Tag bei Ratten und  $\geq 100$  mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit).

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



Bei sehr hohen Dosen ( $\geq 500$  mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Nieren (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei  $\geq 90$  mg/kg/Tag, bei Makaken bei  $\geq 10$  mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen Dosisbereich von Irbesartan beim Menschen scheint die Hyperplasie/Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen nicht relevant zu sein.

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

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

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

### Hydrochlorothiazid

Obwohl einige Versuchsmodelle den Verdacht auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung ergeben haben, haben umfassende Erfahrungen beim Menschen keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung dieser Substanz und einer Zunahme von Neoplasmen ergeben.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

IRBESARTAN COMP 150 mg/12,5 mg Filmtabletten und IRBESARTAN COMP 300 mg/25 mg Filmtabletten

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Macrogol 4000  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

IRBESARTAN COMP 300 mg/12,5 mg Filmtabletten:

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Hypromellose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.]  
Eisen(III)-hydroxid-oxid H<sub>2</sub>O

**IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten**



### Filmüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Macrogol 4000  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid H<sub>2</sub>O

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten: 3 Jahre*  
*IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten: 3 Jahre*  
*IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten: 3 Jahre*

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

#### **Kaltgeformte Blister:**

Die kaltgeformten Blister bestehen aus kaltgeformtem Blisterlaminat (Struktur: orientiertes Polyamid/ Aluminiumfolie/PVC) mit Rückseite aus gehärteter Aluminiumfolie mit wärmeversiegeltem Lack auf der Innenseite.

#### **ACLAR-Blister**

Die ACLAR-Blisterpackungen bestehen aus durchsichtigem PVC beschichtet mit ACLAR -Folie mit Rückseite aus gehärteter Aluminiumfolie mit wärmeversiegeltem Lack auf der Innenseite

#### *Packungsgrößen*

28, 56 und 98 Filmtabletten

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

Keine besonderen Anforderungen

## **7. Inhaber der Zulassung**

Basics GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Tel.: 0214-40399-0  
Fax.: 0214-40399-199  
E-Mail: [info@basics.de](mailto:info@basics.de)  
Internet: [www.basics.de](http://www.basics.de)

## **8. Zulassungsnummern**

*IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten: 82393.00.00*  
*IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten: 82394.00.00*  
*IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten: 82395.00.00*

## **9. Datum der Erteilung der Zulassung**

27.06.2012

IRBESARTAN COMP BASICS 150 mg/12,5 mg Filmtabletten  
IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/12,5 mg Filmtabletten  
IRBESARTAN COMP BASICS 300 mg/25 mg Filmtabletten



### 10. Stand der Information

November 2021

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

V09-00