

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 18. Oktober 2012

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>4</b>
<b>5. Anlage</b> .....	<b>6</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
  2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
  3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Ausgehend von der Markteinführung neuer Präparate mit Salzmodifikationen überprüft der zuständige Unterausschuss Arzneimittel den Anpassungsbedarf der jeweils betroffenen Festbetragsregelung, hier der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten“, im Hinblick auf das Erfordernis der Einbeziehung einer konkreten Wirkstoffmodifikation auf Grundlage des in § 35 SGB V vorgegebenen Prüfprogramms für eine Festbetragsgruppenbildung.

Das Arzneimittel Ifirmasta® mit dem Wirkstoff Irbesartan hydrochlorid wurde am 15. August 2012 erstmalig in der Lauer Taxe gelistet und ist damit im Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinie in Verkehr und am deutschen Markt verfügbar. Nach Prüfung durch den Unterausschuss Arzneimittel sprechen gegen eine Einbeziehung der Wirkstoffmodifikation in die Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten“ keine Ausnahmetatbestände nach § 35 SGB V.

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Salzmodifikation „Irbesartan hydrochlorid“

Die Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird daher wie folgt neu gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Angiotensin-II-Antagonisten	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Azilsartan	37,5
	Azilsartan medoxomil Kaliumsalze	

Candesartan Candesartan cilexetil	12,5
Eprosartan Eprosartan mesilat	600
Irbesartan Irbesartan hydrochlorid	216,9
Losartan Losartan kalium	57,6
Olmesartan Olmesartan medoxomil	17,9
Telmisartan	62,4
Valsartan	222

Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen

Darreichungsformen: Filmtabletten, Kapseln, Tabletten“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als **Anlage** beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe einschließlich deren mit der Gruppenbeschreibung konkretisierten Salze nach wie vor als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich. Die Wirkstoffe Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan und Valsartan sind selektive nicht-peptidische AT1-Rezeptorantagonisten mit ähnlicher Wirkungsdauer und Bioverfügbarkeit (ATC-Code: C09CA), die als spezifische Hemmstoffe am Subtyp 1 des Angiotensin-II-Rezeptors wirken.

Ihre chemische Verwandtschaft ist dadurch gegeben, dass sie sich alle von dem Wirkstoff Losartan als Weiterentwicklungen dessen ableiten und eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen.

AT1-Rezeptor-Antagonisten hemmen die Blutdrucksteigerung durch Angiotensin II, unterdrücken die Angiotensin-II-induzierte Aldosteronsekretion und vermindern die Angiotensin-II-induzierte Flüssigkeitsaufnahme.

Sie weisen somit eine vergleichbare chemische Grundstruktur auf und ihnen ist ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten AT1-Rezeptor-Antagonisten aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „essentielle Hypertonie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

In seiner Sitzung am 11. September 2012 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 beraten und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 SGB V erfüllt. Der Beschlussentwurf zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 wurde konsentiert.

Für die Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist mit Blick auf die Eingruppierung der Salzmodifikation „Irbesartan hydrochlorid“ keine Stellungnahme gemäß § 35 Abs. 2 SGB V einzuholen. Sinn und Zweck der Regelung zur Durchführung von Stellungnahmeverfahren ist es in erster Linie, dass den anhörungsberechtigten Organisationen Gelegenheit gegeben wird, zu der Sachgerechtigkeit einer Richtlinienänderung Stellung nehmen zu können. Dies ist entbehrlich, wenn bei einer Klarstellung der Festbetragsgruppenbeschreibung lediglich auf die Systematik der Regelungen des Arzneimittelgesetzes Bezug genommen wird und dem Gemeinsamen Bundesausschuss kein normgeberisches Ermessen im Hinblick auf die Richtlinienänderung beigemessen werden kann. So liegt der Sachverhalt hier.

Für den Wirkstoff Irbesartanhydrochlorid besteht eine bezugnehmende Zulassung als Generikum gemäß § 24b Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG). Diese erfordert, dass das betreffende Arzneimittel die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art und Menge und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und die Bioäquivalenz durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde. Die verschiedenen Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffes gelten nach § 24b Abs. 2 Satz 2 AMG grundsätzlich als ein und derselbe Wirkstoff.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat auf Basis dieser rechtlichen Rahmenbedingungen und unter Berücksichtigung der generischen Zulassung zugrunde liegenden konkreten Feststellungen der zuständigen Bundesoberbehörde keinen Einschätzungsspielraum im Hinblick auf die Eingruppierung der Salzmodifikation „Irbesartan hydrochlorid“. Vielmehr ist diese aufgrund der im Grundsatz anzunehmenden Identität mit dem Referenzwirkstoff „Irbesartan“ als von der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 umfasst anzusehen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
55. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	08.05.2012	Beratung über die mögliche Einbeziehung weiterer Salzmodifikationen in die Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“
60. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	24.07.2012	Beratung über das weitere Vorgehen hinsichtlich der Einbeziehung weiterer Salzmodifikationen in die Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“
63. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11.09.2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
59. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	18.10.2012	Beschluss zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2

Berlin, den 18. Oktober 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Anlage

## Arzneimittel-Festbeträge

### Eingruppierung einer neuen Salzmodifikation

Stufe: 2

<b>Festbetragsgruppe</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Präparatename</b>	<b>Hersteller</b>
Angiotensin-II-Antagonisten Gruppe: 1  <u>Wirkstoff</u> Irbesartan hydrochlorid	Filmtabletten	75 mg = 0,3 wvg 150 mg = 0,7 wvg 300 mg = 1,4 wvg  (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	28, 56, 98 28, 56, 98 28, 56, 98	lfirmasta	TAD

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Angiotensin-II-Antagonisten**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung:**

verschreibungspflichtig  
orale, abgeteilte Darreichungsformen  
Filmtabletten, Kapseln, Tabletten \*

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Azilsartan Azilsartan medoxomil Kaliumsalze	37,5
Candesartan Candesartan cilexetil	12,5
Eprosartan Eprosartan mesilat	600
Irbesartan <b>Irbesartan hydrochlorid (neu)</b>	216,9
Losartan Losartan kalium	57,6
Olmesartan Olmesartan medoxomil	17,9
Telmisartan	62,4
Valsartan	222

<b>Wirkstoff</b>	<b>Irbesartan hydrochlorid</b>
Präparat	Ifirmasta
Hersteller	TAD
Darreichungsform	Filmtabletten
Einzelwirkstärke	75 mg = 0,3 wvg 150 mg = 0,7 wvg 300 mg = 1,4 wvg
Packungsgröße	28, 56, 98

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

**Angiotensin-II-Antagonisten**

**Gruppe: 1**

**Faktor: 0,7**

orale, abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Kapseln, Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Azilsartan Azilsartan medoxomil Kaliumsalze	AZSN	37,5
Candesartan Candesartan cilexetil	CNSN	12,5
Eprosartan Eprosartan meellat	EPSN	600
Irbesartan	IRSN	216,9
Losartan Losartan kalium	LOSN	57,6
Olmesartan Olmesartan medoxomil	OLSN	17,9
Telmisartan	TLSN	62,4
Valsartan	VLSN	222

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*</b>
0,2	14	17,08	15,10
0,2	21	20,52	17,49
0,2	28	23,99	19,94
0,2	56	38,14	29,83
0,2	98	59,82	45,03
0,3	28	26,01	21,36
0,3	56	42,28	32,75
0,3	98	67,21	50,19
0,4	28	27,63	22,49
0,4	56	45,59	35,06
0,4	98	73,13	54,34
0,5	28	28,99	23,44

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*</b>	
0,5	56	48,40	37,03	
0,5	98	78,15	57,85	
0,6	28	30,19	24,29	
0,6	56	50,87	38,75	
0,6	98	82,53	60,94	
0,7	28	31,29	25,05	
0,7	56	53,06	40,29	
0,7	98	86,47	63,67	
0,8	28	32,25	25,73	
0,8	56	55,07	41,70	
0,8	98	90,05	66,18	
0,9	28	33,15	26,36	
0,9	56	56,93	42,99	
0,9	98	93,34	68,48	
1	28	34,01	26,94	
1	56	58,64	44,21	
1	98	96,40	70,64	
1,2	28	35,51	28,01	
1,2	56	61,77	46,39	
1,2	98	101,98	74,54	
1,3	28	36,22	28,51	
1,3	56	63,20	47,39	
1,3	98	104,54	76,33	
1,4	28	36,89	28,96	
1,4	56	64,57	48,35	
1,4	98	106,97	78,03	
1,6	28	38,14	29,83	
1,6	56	67,12	50,13	
1,6	98	111,53	81,22	
1,7	28	38,71	30,24	01.07.2012
1,7	56	68,32	50,97	01.07.2012
1,7	98	113,67	82,72	01.07.2012
1,8	28	39,28	30,63	
1,8	56	69,46	51,78	

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*</b>
1,8	98	115,72	84,13

\*gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.01.2012 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
9726342	IFIRMASTA 75 mg Filmtabletten	28	FTA	TAD	N1	4,76	15,47	,-
9726359	IFIRMASTA 75 mg Filmtabletten	56	FTA	TAD	N2	8,52	20,09	,-
9726365	IFIRMASTA 75 mg Filmtabletten	98	FTA	TAD	N3	13,98	26,78	,-
9726371	IFIRMASTA 150 mg Filmtabletten	28	FTA	TAD	N1	6,16	17,18	,-
9726388	IFIRMASTA 150 mg Filmtabletten	56	FTA	TAD	N2	10,05	21,96	,-
9726394	IFIRMASTA 150 mg Filmtabletten	98	FTA	TAD	N3	19,84	33,96	,-
9726402	IFIRMASTA 300 mg Filmtabletten	28	FTA	TAD	N1	7,50	18,84	,-
9726419	IFIRMASTA 300 mg Filmtabletten	56	FTA	TAD	N2	12,96	25,53	,-
9726425	IFIRMASTA 300 mg Filmtabletten	98	FTA	TAD	N3	24,51	39,69	,-

## IFIRMASTA 75 mg Filmtabletten

98 St TAD

P9726365 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

## Inhaltsstoffe:

## 1 Tabl. enthält:

-  Irbesartan hydrochlorid 81,38 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Irbesartan 75 mg
-  Mannitol (Hilfsstoff)
-  Hyprolose (Hilfsstoff)
-  Hydroxypropyl cellulose, niedersubstituiert (Hilfsstoff)
-  Talkum (Hilfsstoff)
-  Macrogol 6000 (Hilfsstoff)
-  Rizinusöl, hydriertes 4 mg (Hilfsstoff)
-  Poly(vinylalkohol) (Hilfsstoff)
-  Titandioxid (Hilfsstoff)
-  Macrogol 3000 (Hilfsstoff)

IFIRMASTA 75 mg Filmtabletten

28 St TAD

P9726342

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

**Anbieter:**

Anbiaternummer	31005
Name	TAD Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	TAD
Listen-/Etikettenbez. (LF)	TAD

Bereich	Hauptadresse
Straße	Heinz-Lohmann-Str. 5
Ort	27472 Cuxhaven
Postfach	PF 720
	27457 Cuxhaven
Land	Deutschland (D)
IDF	3044021
Telefon	0 47 21/ 6 06-0
Telefax	0 47 21/ 6 06-2 98
E-Mail	info@tad.de
Internet	www.tad.de
DFÜ	08 00/ 6 64 74 49

Bereich	Auftragsannahme
Telefon	08 00/ 1 11 57 47
Ansprechpartner	Frau Ahlmann/Herr Folgmann/Frau Lass
Telefax	08 00/ 1 11 57 46
Ansprechpartner	Frau Ahlmann/Herr Folgmann/Frau Lass

Bereich	Med.-wiss. Information
Telefon	0 47 21/ 6 06-0

Bereich	Retouren
Telefon	08 00/ 1 11 57 47
Ansprechpartner	Frau Ahlmann / Herr Folgmann
Telefax	08 00/ 1 11 57 46
Ansprechpartner	Frau Ahlmann / Herr Folgmann

Bereich	Vertrieb
	Kunden-Service
Telefon	08 00/ 1 11 57 47
Ansprechpartner	Frau Ahlmann/Herr Folgmann
Telefax	08 00/ 1 11 47 45
Ansprechpartner	Frau Ahlmann/Herr Folgmann

# Ifirmasta® 75 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ifirmasta® 75 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Irbesartan (als Hydrochlorid).

Jede Filmtablette enthält 4 mg Rizinusöl. Der Mannitol-Gehalt liegt unterhalb des im Anhang zur Excipients-Guideline angegebenen Grenzwerts. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

75 mg; weiße, ovale Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Zur Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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 Ifirmasta 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 Jahren, 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 Ifirmasta auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden. Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Ifirmasta (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 Ifirmasta 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 Abschnitt 5.1).

### 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 Jahren eine Anfangsdosierung von 75 mg in Erwägung gezogen werden, normalerweise ist jedoch bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Irbesartan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Natrium- und/oder Volumenmangel:

Bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch vorausgegangene hochdosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen kann eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Dosis, auftreten. Solche Zustände sollten vor Gabe von Ifirmasta 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 Ifirmasta nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zu erwarten.

### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation:

Wenn Ifirmasta Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und -kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Ifirmasta 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).

### Hyperkaliämie:

Wie mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann während der Behandlung mit Ifirmasta 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).

### Lithium:

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

### 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 Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hem-

## Ifirmasta® 75 mg Filmtabletten

mung des Renin-Angiotensin-Systems be-  
ruht.  
Daher wird die Anwendung von Ifirmasta  
nicht empfohlen.

### Allgemein:

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nie-  
renfunktion vorwiegend von der Aktivität  
des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems  
abhängig ist (z.B. Patienten mit schwerer  
Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nie-  
renkrankheit einschließlich einer Nierenar-  
terienstenose), wurde eine Behandlung mit  
Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern  
oder Angiotensin-II4 Rezeptorantagonisten,  
die dieses System beeinflussen, mit akuter  
Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten  
mit einem akuten Nierenversagen in Zu-  
sammenhang gebracht. Wie bei jedem blut-  
drucksenkenden 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 Men-  
schen mit schwarzer Hautfarbe unter  
Irbesartan und den anderen Angiotensin-  
Antagonisten anscheinend zu einer geringe-  
ren Senkung des Blutdruckes als bei Kau-  
kasiern. Dies ist wahrscheinlich auf das  
häufigere Vorkommen eines Niedrig-  
Renin-Status bei der schwarzen Bevölke-  
rung zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

### Schwangerschaft

Die Behandlung mit Angiotensin-II-  
Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte  
nicht während einer Schwangerschaft be-  
gonnen werden. Sofern die Fortsetzung der  
Behandlung mit einem AII-RA 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, sol-  
te die Behandlung mit einem AII-RA sofort  
abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer  
alternativen antihypertensiven Behandlung  
begonnen werden (siehe auch Abschnit-  
te 4.3 und 4.6).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:  
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).

Dieses Arzneimittel enthält Rizinusöl. Ri-  
zinusöl kann Magenverstimmung und  
Durchfall hervorrufen.

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

#### Diuretika und andere Antihypertonika:

Andere Antihypertonika können die blut-  
drucksenkende Wirkung von Irbesartan  
verstärken; dennoch wurde Ifirmasta pro-  
blemlos mit anderen blutdrucksenkenden  
Mitteln wie Betablockern, Kalziumantago-  
nisten mit langer Wirksamkeit und  
Thiaziddiuretika verabreicht. Eine Vorbe-  
handlung mit hohen Dosen von Diuretika  
kann bei Beginn der Therapie mit Ifirmasta  
zu Flüssigkeitsmangel und zum Risiko ei-  
nes übermäßigen Blutdruckabfalls führen  
(siehe Abschnitt 4.4).

#### 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 To-  
xizität wurde bei gleichzeitiger Verabrei-  
chung von Lithium und Angiotensin-  
Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für  
Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bis-  
her sehr selten berichtet. Daher wird diese  
Kombination nicht empfohlen (siehe Ab-  
schnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als  
notwendig herausstellt, wird eine sorgfälti-  
ge Kontrolle der Serumlithiumspiegel em-  
pfohlen.

#### Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs):

Wenn Angiotensin-II-Antagonisten  
gleichzeitig mit nichtsteroidalen  
entzündungshemmenden Arzneimitteln  
[d.h. selektiven COX-2-Hemmern,  
Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und  
nichtselektiven NSAIDs] verabreicht  
werden, kann eine Minderung der  
antihypertensiven Wirkung auftreten. Wie  
bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige  
Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und  
NSAIDs 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.

#### Weitere Angaben zu Arzneimittelwechsel- wirkungen mit Irbesartan:

In klinischen Studien wurde die Pharmako-  
kinetik von Irbesartan nicht durch Hydro-  
chlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird  
hauptsächlich durch CYP2C9 und in gerin-  
gerem Maße durch Glukuronidierung  
metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwen-  
dung von Irbesartan und Warfarin, einem  
Medikament, das durch CYP2C9  
metabolisiert wird, wurde keine signifikante  
pharmakokinetische oder pharmakody-  
namische 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 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft:

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich  
des Teratogenitätsrisikos nach einer Be-  
handlung mit einem ACE-Hemmer im er-  
sten Schwangerschaftstrimester ist nicht  
schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes  
Risiko nicht ausgeschlossen werden. Ob-  
wohl keine epidemiologischen Daten über  
das Risiko mit AII-RAs vorliegen, kann ein  
ähnliches Risiko auch für diese Arzneimit-  
tel-Klasse nicht ausgeschlossen werden.  
Außer wenn die Fortsetzung der Behand-  
lung mit AII-RA als unumgänglich ange-  
sehen wird, sollte vor einer geplanten  
Schwangerschaft auf eine alternative anti-  
hypertensive Behandlung umgestellt wer-  
den, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für  
die Anwendung in der Schwangerschaft be-  
sitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagno-  
stiziert wurde, sollte die Behandlung mit ei-

**Ifirmasta® 75 mg Filmtabletten**

nem AII-RA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

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

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

Säuglinge, deren Mütter AII-RAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit:

Da keinerlei Information über die Anwendung von Ifirmasta während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Ifirmasta nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Irbesartan diese Fähigkeit 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 unten aufgeführten Nebenwirkungen ist nach den folgenden Kriterien definiert:

- sehr häufig (≥ 1/10);
- häufig (≥ 1/100, < 1/10);
- gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100);
- seltener (≥ 1/10.000, < 1/1.000);
- sehr selten (< 1/10.000).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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 muskuloskeletalen Ereignissen assoziiert. Bei 1,7 % der hypertensiven Patienten mit fortgeschrittener diabetischer Nephropathie, die mit Irbesartan behandelt wurden, wurde

eine Abnahme des Hämoglobins\*, die klinisch nicht relevant war, beobachtet.

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Tachykardie

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel\*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit/Erbrechen  
Gelegentlich: Durchfall, Dyspepsie/  
Sodbrennen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: muskuloskeletale Schmerzen\*

Gefäßkrankungen:

Häufig: orthostatische Hypotonie\*  
Gelegentlich: Hitzegefühl

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Erschöpfung  
Gelegentlich: Brustschmerzen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Seit der Markteinführung von Irbesartan wurden zusätzlich die folgenden Nebenwirkungen berichtet; es handelt sich um Spontanberichte, und deshalb ist die Häufigkeit für diese Nebenwirkungen nicht bekannt.

Erkrankungen des Nervensystems:

Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinth:

Tinnitus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Störung des Geschmackempfindens (Dysgeusie)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

## Ifirmasta® 75 mg Filmtabletten

Arthralgie, Myalgie (gelegentlich verbunden mit erhöhter Plasma-Kreatin-Kinase-Aktivität), Muskelkrämpfe

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:  
Hyperkaliämie

Erkrankungen des Immunsystems:  
Hypersensitivitätsreaktionen wie  
Angioödem, Ausschlag, Urtikaria

Leber- und Gallenerkrankungen:  
Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: 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).

### 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 Ifirmasta 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: C09CA04.

Wirkmechanismus: Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT1). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von An-

giotensin II, die über den AT1-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT1-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der 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 1 x 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 1 x 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 Irbesartan 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 mini-

malen Blutspiegels (nach Bereinigung um den Placeboeffekt).

Die Wirksamkeit von Irbesartan 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

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 Familien-Anamnese) 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 betragen 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 zugewiesen 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

## Ifirmasta® 75 mg Filmtabletten

chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Irbesartan, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie  $\geq 900$  mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Irbesartan auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Irbesartan, 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  $\leq 135/85$  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 Amlodipin ( $p=0,006$ )]. Bei der Analyse der einzelnen Komponenten des primären Endpunktes wurde keine Wirkung auf die Gesamtmortalität, jedoch ein positiver Trend zu Gunsten 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  $\leq 1,5$  mg/dl bei Männern und  $< 1,1$  mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Irbesartan auf das Fortschreiten 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  $\leq 135/85$  mmHg. Zusätzliche antihypertensive Wirkstoffe (außer ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Dihydropyridin-Kalzium-Blocker) 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 ( $p=0,0004$ ) zu Gunsten 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 Irbesartan 300 mg-

Gruppe häufiger (34%) auf als in der Placebo-Gruppe (21%).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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 zu Grunde 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 1 x täglicher Gabe erreicht. Nach wiederholter 1 x 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 ( $\geq 65$  Jahre) die AUC- und  $C_{max}$  Werte etwas höher als bei jungen Probanden (18-40 Jahre). Die terminale Halbwertszeit war jedoch nicht wesentlich verändert. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und

## Ifirmasta® 75 mg Filmtabletten

nach intravenöser Verabreichung von <sup>14</sup>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.

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<sub>max</sub>, 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 1 x 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

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 (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Niere (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥

90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen 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.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Mannitol  
Hydroxypropylcellulose  
Hyprolose (5.0 – 16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen) (LH-21)  
Hyprolose (5.0 – 16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen) (LH-11)  
Talkum  
Macrogol 6000  
Hydriertes Rizinusöl

#### Tablettenfilm

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3000  
Talkum

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC, Al-foil): 14, 28, 56, 84 oder 98 Filmtabletten in einem Umkarton.

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC, Al-foil): 56 x 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosisblister in einem Umkarton. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14 Tabletten: EU/1/08/480/001  
28 Tabletten: EU/1/08/480/002  
56 Tabletten: EU/1/08/480/003  
56 x 1 Tabletten: EU/1/08/480/004  
84 Tabletten: EU/1/08/480/005  
98 Tabletten: EU/1/08/480/006

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

1/12/2008

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2012

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

## 11. VERKAUFSGABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606-0



## Ifirmasta<sup>®</sup> 75 mg Filmtabletten

Fax: (04721) 606-333  
email: [info@tad.de](mailto:info@tad.de)  
Internet: [www.tad.de](http://www.tad.de)

# Ifirmasta<sup>®</sup> 150 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ifirmasta<sup>®</sup> 150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Irbesartan (als Hydrochlorid).

Jede Filmtablette enthält 8 mg Rizinusöl. Der Mannitol-Gehalt liegt unterhalb des im Anhang zur Excipients-Guideline angegebenen Grenzwerts. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

150 mg; weiße, ovale Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Zur Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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 Ifirmasta 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 Jahren, 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 Ifirmasta auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden. Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Ifirmasta (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 Ifirmasta 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 Abschnitt 5.1).

### 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 Jahren eine Anfangsdosierung von 75 mg in Erwägung gezogen werden, normalerweise ist jedoch bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Irbesartan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Natrium- und/oder Volumenmangel:

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

### Renovasculäre Hypertonie:

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation:

Wenn Ifirmasta Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und -kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Ifirmasta 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).

### Hyperkaliämie:

Wie mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann während der Behandlung mit Ifirmasta 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).

### Lithium:

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

### 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 Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hem-

## Ifirmasta® 150 mg Filmtabletten

mung des Renin-Angiotensin-Systems be-  
ruht.  
Daher wird die Anwendung von Ifirmasta  
nicht empfohlen.

### Allgemein:

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nie-  
renfunktion vorwiegend von der Aktivität  
des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems  
abhängig ist (z.B. Patienten mit schwerer  
Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nie-  
renkrankheit einschließlich einer Nierenar-  
terienstenose), wurde eine Behandlung mit  
Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern  
oder Angiotensin-II4 Rezeptorantagonisten,  
die dieses System beeinflussen, mit akuter  
Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten  
mit einem akuten Nierenversagen in Zu-  
sammenhang gebracht. Wie bei jedem blut-  
drucksenkenden 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 Men-  
schen mit schwarzer Hautfarbe unter  
Irbesartan und den anderen Angiotensin-  
Antagonisten anscheinend zu einer geringe-  
ren Senkung des Blutdruckes als bei Kau-  
kasiern. Dies ist wahrscheinlich auf das  
häufigere Vorkommen eines Niedrig-  
Renin-Status bei der schwarzen Bevölke-  
rung zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

### Schwangerschaft

Die Behandlung mit Angiotensin-II-  
Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte  
nicht während einer Schwangerschaft be-  
gonnen werden. Sofern die Fortsetzung der  
Behandlung mit einem AII-RA 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, soll-  
te die Behandlung mit einem AII-RA sofort  
abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer  
alternativen antihypertensiven Behandlung  
begonnen werden (siehe auch Abschnit-  
te 4.3 und 4.6).

### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

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).

Dieses Arzneimittel enthält Rizinusöl. Ri-  
zinusöl kann Magenverstimmung und  
Durchfall hervorrufen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Diuretika und andere Antihypertonika:

Andere Antihypertonika können die blut-  
drucksenkende Wirkung von Irbesartan  
verstärken; dennoch wurde Ifirmasta prob-  
lemlos mit anderen blutdrucksenkenden  
Mitteln wie Betablockern, Kalziumantago-  
nisten mit langer Wirksamkeit und  
Thiaziddiuretika verabreicht. Eine Vorbe-  
handlung mit hohen Dosen von Diuretika  
kann bei Beginn der Therapie mit Ifirmasta  
zu Flüssigkeitsmangel und zum Risiko ei-  
nes übermäßigen Blutdruckabfalls führen  
(siehe Abschnitt 4.4).

#### 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 To-  
xizität wurde bei gleichzeitiger Verabrei-  
chung von Lithium und Angiotensin-  
Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für  
Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bis-  
her sehr selten berichtet. Daher wird diese  
Kombination nicht empfohlen (siehe Ab-  
schnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als  
notwendig herausstellt, wird eine sorgfäl-  
tige Kontrolle der Serumlithiumspiegel em-  
pfohlen.

#### Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs):

Wenn Angiotensin-II-Antagonisten  
gleichzeitig mit nichtsteroidalen  
entzündungshemmenden Arzneimitteln  
[d.h. selektiven COX-2-Hemmern,  
Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und  
nichtselektiven NSAIDs] verabreicht  
werden, kann eine Minderung der  
antihypertensiven Wirkung auftreten. Wie  
bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige  
Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und  
NSAIDs 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.

#### Weitere Angaben zu Arzneimittelwechsel- wirkungen mit Irbesartan:

In klinischen Studien wurde die Pharmako-  
kinetik von Irbesartan nicht durch Hydro-  
chlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird  
hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringe-  
rem Maße durch Glukuronidierung  
metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwen-  
dung von Irbesartan und Warfarin, einem  
Medikament, das durch CYP2C9  
metabolisiert wird, wurde keine signifikante  
pharmakokinetische oder pharmakody-  
namische 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 Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft:

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich  
des Teratogenitätsrisikos nach einer Be-  
handlung mit einem ACE-Hemmer im er-  
sten Schwangerschaftstrimester ist nicht  
schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes  
Risiko nicht ausgeschlossen werden. Ob-  
wohl keine epidemiologischen Daten über  
das Risiko mit AII-RAs vorliegen, kann ein  
ähnliches Risiko auch für diese Arzneimit-  
tel-Klasse nicht ausgeschlossen werden.  
Außer wenn die Fortsetzung der Behand-  
lung mit AII-RA als unumgänglich ange-  
sehen wird, sollte vor einer geplanten  
Schwangerschaft auf eine alternative anti-  
hypertensive Behandlung umgestellt wer-  
den, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für  
die Anwendung in der Schwangerschaft be-  
sitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnos-  
tiziert wurde, sollte die Behandlung mit ei-

## Ifirmasta® 150 mg Filmtabletten

nem AII-RA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

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

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

Säuglinge, deren Mütter AII-RAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Stillzeit:

Da keinerlei Information über die Anwendung von Ifirmasta während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Ifirmasta nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Irbesartan diese Fähigkeit 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 unten aufgeführten Nebenwirkungen ist nach den folgenden Kriterien definiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ );  
häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );  
gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );  
selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );  
sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### 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 ( $\geq 5,5$  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 ( $\geq 5,5$  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 Nephropathie, die mit Irbesartan behandelt wurden, wurde

eine Abnahme des Hämoglobins\*, die klinisch nicht relevant war, beobachtet.

### Herzkrankungen:

Gelegentlich: Tachykardie

### Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel\*

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit/Erbrechen  
Gelegentlich: Durchfall, Dyspepsie/Sodbrennen

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: muskuloskeletale Schmerzen\*

### Gefäßerkrankungen:

Häufig: orthostatische Hypotonie\*  
Gelegentlich: Hitzegefühl

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Erschöpfung  
Gelegentlich: Brustschmerzen

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Seit der Markteinführung von Irbesartan wurden zusätzlich die folgenden Nebenwirkungen berichtet; es handelt sich um Spontanberichte, und deshalb ist die Häufigkeit für diese Nebenwirkungen nicht bekannt.

### Erkrankungen des Nervensystems:

Kopfschmerzen

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Tinnitus

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Störung des Geschmackempfindens (Dysgeusie)

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

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

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

leukozytoklastische Vaskulitis

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

## Ifirmasta® 150 mg Filmtabletten

Arthralgie, Myalgie (gelegentlich verbunden mit erhöhter Plasma-Kreatin-Kinase-Aktivität), Muskelkrämpfe

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:  
Hyperkaliämie

Erkrankungen des Immunsystems:  
Hypersensitivitätsreaktionen wie  
Angioödem, Ausschlag, Urtikaria

Leber- und Gallenerkrankungen:  
Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:  
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).

### 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 Ifirmasta 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: C09CA04.

Wirkmechanismus: Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT1). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von An-

giotensin II, die über den AT1-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT1)-Rezeptors führt zum Anstieg des 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 1 x 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 1 x 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 Irbesartan 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 mini-

malen Blutspiegels (nach Bereinigung um den Placeboeffekt).

Die Wirksamkeit von Irbesartan 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

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 betragen 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

## Irbesarta® 150 mg Filmtabletten

chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Irbesarta, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie  $\geq 900$  mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Irbesarta auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Irbesarta, 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  $\leq 135/85$  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 Irbesarta-Gruppe bzw. 78% der Amlodipin-Gruppe. Irbesarta 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 Irbesarta-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 Amlodipin ( $p=0,006$ )]. Bei der Analyse der einzelnen Komponenten des primären Endpunktes wurde keine Wirkung auf die Gesamtmortalität, jedoch ein positiver Trend zu Gunsten 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 Irbesarta-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 Irbesarta-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 Irbesarta auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus Typ-2-(IRMA 2)" zeigt, dass 300 mg Irbesarta 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  $\leq 1,5$  mg/dl bei Männern und  $< 1,1$  mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Irbesarta auf das Fortschreiten zu klinischer (manifeste) Proteinurie [Urin-Albumin-Ausscheidungsrate (UAER)  $> 300$  mg/Tag und einen UAER-Anstieg von mindestens 30% über den Ausgangswert]. Der festgelegte Zielblutdruck war  $\leq 135/85$  mmHg. Zusätzliche antihypertensive Wirkstoffe (außer ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Dihydropyridin-Kalzium-Blocker) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während in allen Behandlungsgruppen ähnliche Blutdruckwerte erreicht wurden, erreichten weniger Patienten aus der 300 mg-Irbesarta-Gruppe den Endpunkt manifeste Proteinurie (5,2%) als in der Placebo-Gruppe (14,9%) oder in der 150 mg-Irbesarta-Gruppe (9,7%), was eine relative Risikoreduktion von 70% vs. Placebo ( $p=0,0004$ ) zu Gunsten 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 Irbesarta 300 mg-

Gruppe häufiger (34%) auf als in der Placebo-Gruppe (21%).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung wird Irbesarta gut resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 60-80%. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesarta nicht signifikant. Die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 96%, und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen beträgt 53-93 Liter. Nach oraler oder intravenöser Verabreichung von  $^{14}\text{C}$ -Irbesarta gehen 80-85% der Radioaktivität im Blutplasma auf unverändertes Irbesarta zurück. Irbesarta wird in der Leber durch Glukuronidkonjugation und Oxidation metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Blut ist Irbesartanglukuronid (ca. 6%). *In vitro*-Studien zeigen, dass Irbesarta überwiegend durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP2C9 oxidiert wird; das Isoenzym CYP3A4 hat einen vernachlässigbaren Effekt.

Irbesarta 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 zu Grunde 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 1 x täglicher Gabe erreicht. Nach wiederholter 1 x täglicher Gabe wird nur eine begrenzte Akkumulation von Irbesarta ( $< 20\%$ ) beobachtet. In einer Studie wurden bei weiblichen Patienten mit Bluthochdruck etwas höhere Plasmakonzentrationen von Irbesarta beobachtet. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Halbwertszeit und Akkumulation von Irbesarta. Bei weiblichen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebenso waren bei älteren Probanden ( $\geq 65$  Jahre) die AUC- und  $C_{\text{max}}$ -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.

Irbesarta und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und

## Ifirmasta® 150 mg Filmtabletten

nach intravenöser Verabreichung von <sup>14</sup>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.

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<sub>max</sub>, 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 1 x 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

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 (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Niere (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥

90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen 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.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Mannitol  
Hydroxypropylcellulose  
Hyprolose (5.0 – 16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen) (LH-21)  
Hyprolose (5.0 – 16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen) (LH-11)  
Talkum  
Macrogol 6000  
Hydriertes Rizinusöl

#### Tablettenfilm

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3000  
Talkum

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC, Al-foil): 14, 28, 56, 84 oder 98 Filmtabletten in einem Umkarton.

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC, Al-foil): 56 x 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosisblister in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14 Tabletten: EU/1/08/480/007  
28 Tabletten: EU/1/08/480/008  
56 Tabletten: EU/1/08/480/009  
56 x 1 Tabletten: EU/1/08/480/010  
84 Tabletten: EU/1/08/480/011  
98 Tabletten: EU/1/08/480/012

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

1/12/2008

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2012

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5



## Ifirmasta<sup>®</sup> 150 mg Filmtabletten

27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606-0  
Fax: (04721) 606-333  
email: [info@tad.de](mailto:info@tad.de)  
Internet: [www.tad.de](http://www.tad.de)

## Ifirmasta® 300 mg Filmtabletten

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ifirmasta® 300 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan (als Hydrochlorid).

Jede Filmtablette enthält 16 mg Rizinusöl. Der Mannitol-Gehalt liegt unterhalb des im Anhang zur Excipients-Guideline angegebenen Grenzwerts. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

300 mg: weiße, ovale Filmtabletten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Zur Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

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

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 Ifirmasta 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 Jahren, 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 Ifirmasta auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden. Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Ifirmasta (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 Ifirmasta 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 Abschnitt 5.1).

#### 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 Jahren eine Anfangsdosierung von 75 mg in Erwägung gezogen werden, normalerweise ist jedoch bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Irbesartan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

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

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

##### Natrium- und/oder Volumenmangel:

Bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel durch vorausgegangene hochdosierte Diuretikabehandlung, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen kann eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Dosis, auftreten. Solche Zustände sollten vor Gabe von Ifirmasta 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 Ifirmasta nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zu erwarten.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation:

Wenn Ifirmasta Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und -kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Ifirmasta 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).

#### Hyperkaliämie:

Wie mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann während der Behandlung mit Ifirmasta 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).

#### Lithium:

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

#### 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 Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hem-

## Ifirmasta® 300 mg Filmtabletten

mung des Renin-Angiotensin-Systems behuht. Daher wird die Anwendung von Ifirmasta 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-II4 Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. 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

Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AII-RA 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 AII-RA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

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).

Dieses Arzneimittel enthält Rizinusöl. Rizinusöl kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

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

#### Diuretika und andere Antihypertonika:

Andere Antihypertonika können die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan verstärken; dennoch wurde Ifirmasta 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 Ifirmasta zu Flüssigkeitsmangel und zum Risiko eines übermäßigen Blutdruckabfalls führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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.

#### Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs):

Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln [d.h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nichtselektiven NSAIDs] verabreicht werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs 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.

#### 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 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft:

Die Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten (AII-RAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AII-RAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch 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 AII-RAs vorliegen, kann ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittel-Klasse nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit AII-RA 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 ei-

## Ifirmasta® 300 mg Filmtabletten

nem AII-RA sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

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

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

Säuglinge, deren Mütter AII-RAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Stillzeit:

Da keinerlei Information über die Anwendung von Ifirmasta während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Ifirmasta nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Irbesartan diese Fähigkeit 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 unten aufgeführten Nebenwirkungen ist nach den folgenden Kriterien definiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ );  
häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ );  
gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ );  
selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ );  
sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### 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 ( $\geq 5,5$  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 ( $\geq 5,5$  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 Nephropathie, die mit Irbesartan behandelt wurden, wurde

eine Abnahme des Hämoglobins\*, die klinisch nicht relevant war, beobachtet.

### Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Tachykardie

### Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel\*

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit/Erbrechen  
Gelegentlich: Durchfall, Dyspepsie/  
Sodbrennen

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: muskuloskeletale Schmerzen\*

### Gefäßerkrankungen:

Häufig: orthostatische Hypotonie\*  
Gelegentlich: Hitzegefühl

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Erschöpfung  
Gelegentlich: Brustschmerzen

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Seit der Markteinführung von Irbesartan wurden zusätzlich die folgenden Nebenwirkungen berichtet; es handelt sich um Spontanberichte, und deshalb ist die Häufigkeit für diese Nebenwirkungen nicht bekannt.

### Erkrankungen des Nervensystems:

Kopfschmerzen

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Tinnitus

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Störung des Geschmackempfindens (Dysgeusie)

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

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

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

leukozytoklastische Vaskulitis

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

## Ifirmasta® 300 mg Filmtabletten

Arthralgie, Myalgie (gelegentlich verbunden mit erhöhter Plasma-Kreatin-Kinase-Aktivität), Muskelkrämpfe

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:  
Hyperkaliämie

Erkrankungen des Immunsystems:  
Hypersensitivitätsreaktionen wie  
Angioödem, Ausschlag, Urtikaria

Leber- und Gallenerkrankungen:  
Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:  
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).

### 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 Ifirmasta 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: C09CA04.

Wirkmechanismus: Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT1). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von An-

giotensin II, die über den AT1-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT1)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der 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 1 x 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 1 x 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 Irbesartan 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 mini-

malen Blutspiegels (nach Bereinigung um den Placeboeffekt).

Die Wirksamkeit von Irbesartan 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

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 betragen 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

## Ifirmasta® 300 mg Filmtabletten

chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Irbesartan, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie  $\geq$  900 mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Irbesartan auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Irbesartan, 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  $\leq$  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 Amlodipin ( $p=0,006$ )]. Bei der Analyse der einzelnen Komponenten des primären Endpunktes wurde keine Wirkung auf die Gesamtmortalität, jedoch ein positiver Trend zu Gunsten 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  $\leq$  1,5 mg/dl bei Männern und  $<$  1,1 mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Irbesartan auf das Fortschreiten 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  $\leq$  135/85 mmHg. Zusätzliche antihypertensive Wirkstoffe (außer ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Dihydropyridin-Kalzium-Blocker) 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 ( $p=0,0004$ ) zu Gunsten 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 Irbesartan 300 mg-

Gruppe häufiger (34%) auf als in der Placebo-Gruppe (21%).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 96%, und die Bindung an die zellulären Blutbestandteile ist minimal. Das Verteilungsvolumen beträgt 53-93 Liter. Nach oraler oder intravenöser Verabreichung von  $^{14}\text{C}$ -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.

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 zu Grunde 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 1 x täglicher Gabe erreicht. Nach wiederholter 1 x 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 ( $\geq$  65 Jahre) die AUC- und  $C_{\text{max}}$ -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.

Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und

## Ifirmasta® 300 mg Filmtabletten

nach intravenöser Verabreichung von <sup>14</sup>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.

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<sub>max</sub>, 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 1 x 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

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 (≥ 250 mg/kg/Tag bei Ratten und ≥ 100 mg/kg/Tag bei Makaken) eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Bei sehr hohen Dosen (≥ 500 mg/kg/Tag) verursachte Irbesartan bei Ratten und Makaken degenerative Veränderungen der Niere (wie interstitielle Nephritis, tubuläre Hyperplasie, Basophilie der Tubuli, erhöhte Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin); dies ist vermutlich die Folge des blutdrucksenkenden Effektes des Arzneimittels, welcher zu einer verminderten renalen Perfusion führt. Außerdem verursachte Irbesartan eine Hyperplasie/Hypertrophie der juxtaglomerulären Zellen (bei Ratten bei ≥

90 mg/kg/Tag, bei Makaken bei ≥ 10 mg/kg/Tag). Es wurde angenommen, dass alle diese Veränderungen auf die pharmakologischen Wirkungen von Irbesartan zurückzuführen waren. Im therapeutischen 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.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Mannitol  
Hydroxypropylcellulose  
Hyprolose (5.0 – 16.0% Hydroxypropoxygruppen) (LH-21)  
Hyprolose (5.0 – 16.0% Hydroxypropoxygruppen) (LH-11)  
Talkum  
Macrogol 6000  
Hydriertes Rizinusöl

#### Tablettenfilm

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3000  
Talkum

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC, Al-foil): 14, 28, 56, 84 oder 98 Filmtabletten in einem Umkarton.

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC, Al-foil): 56 x 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosisblister in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14 Tabletten: EU/1/08/480/013  
28 Tabletten: EU/1/08/480/014  
56 Tabletten: EU/1/08/480/015  
56 x 1 Tabletten: EU/1/08/480/016  
84 Tabletten: EU/1/08/480/017  
98 Tabletten: EU/1/08/480/018

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

1/12/2008

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2012

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5



## Ifirmasta® 300 mg Filmtabletten

27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606-0  
Fax: (04721) 606-333  
email: [info@tad.de](mailto:info@tad.de)  
Internet: [www.tad.de](http://www.tad.de)