

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 75 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 75 mg Irbesartan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 15,37 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2771.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Karvea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg einmal täglich nur unzureichend eingestellt werden kann, kann die Dosierung von Karvea auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Karvea (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 Karvea bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern basiert auf Studien, in denen zusätzlich zu Irbesartan je nach Bedarf andere antihypertensive Wirkstoffe verabreicht wurden, um den Zielblutdruck zu erreichen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Hypoglykämie: Karvea kann Hypoglykämien induzieren, insbesondere bei Diabetikern. Bei Patienten, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden, sollte eine angemessene Blutzuckerüberwachung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung des Insulins oder Antidiabetikums kann erforderlich sein, wenn dies angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Intestinales Angioödem:

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

Lithium: Die Kombination von Lithium und Karvea 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 Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Karvea nicht empfohlen.

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

Karvea 75 mg Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Karvea 75 mg Tabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels (z. B. Heparin) verursachen können, kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen, wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID): Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nicht steroidal entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. selektiven COX-2-

Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nicht selektiven NSAID) verabreicht werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAID zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

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

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Medikament, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit Irbesartan nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die Häufigkeit der 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.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel*
Nicht bekannt: Vertigo, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie*
Gelegentlich: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus
Nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung
Gelegentlich: Brustschmerzen

Untersuchungen

Sehr häufig: Hyperkaliämie* trat häufiger bei diabetischen Patienten auf, die mit Irbesartan behandelt wurden, als unter Placebo. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion trat Hyperkaliämie ($\geq 5,5$ 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.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Karvea vor. Der Patient sollte sorgfältig überwacht und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Empfohlen wird u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die

Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.

ATC-Code: C09C A04.

Wirkmechanismus

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT₁). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT₁-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut, nicht. Irbesartan ist ohne vorhergehende metabolische Umwandlung wirksam.

Klinische Wirksamkeit

Hypertonie

Irbesartan senkt den Blutdruck, wobei die Herzfrequenz nur minimal verändert wird. Der Blutdruckabfall ist bei einer einmal täglichen Dosierung dosisabhängig, erreicht jedoch gewöhnlich bei Dosierungen über 300 mg ein Plateau. Eine Dosierung von 150 bis 300 mg einmal täglich senkt den Blutdruck im Liegen und im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels (d. h. 24 Stunden nach Verabreichung) um durchschnittlich 8–13/5–8 mmHg (systolisch/diastolisch) mehr als Placebo.

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von 0,5 mg/kg (niedrige Dosis), 1,5 mg/kg (mittlere Dosis) und 4,5 mg/kg (hohe Dosis) Irbesartan wurde in einer Studie, in die 318 hypertensive oder hypertoniegefährdete (Diabetes oder Hypertonie in der Familienanamnese) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, über einen Zeitraum von 3 Wochen untersucht. Am Ende der 3 Wochen betrug die durchschnittliche Blutdrucksenkung bezogen auf den Ausgangswert (angegeben als primärer Wirksamkeitsparameter systolischer Blutdruck [SBD] im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels) 11,7 mmHg (niedrige Dosis), 9,3 mmHg (mittlere Dosis) und 13,2 mmHg (hohe Dosis). Zwischen diesen Dosierungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die adjustierten mittleren Änderungen des diastolischen Blutdrucks (DBD) im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels 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 chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Karvea, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie ≥ 900 mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Karvea auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Karvea, 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 zugunsten der Reduktion terminaler Nierenerkrankung und eine signifikante Reduktion bei der Verdopplung des Serumkreatinins festgestellt.

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

basierenden Behandlung eine erhöhte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt und Schlaganfall festgestellt. Jedoch konnte für diesen Befund bei Frauen keine ausreichende Erklärung gefunden werden.

Die Studie zur „Wirkung von Irbesartan auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (IRMA 2)“ zeigt, dass 300 mg Irbesartan bei Patienten mit Mikroalbuminurie das Fortschreiten zu manifester Proteinurie verzögert. IRMA 2 war eine placebokontrollierte, doppelblinde Morbiditätsstudie an 590 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Mikroalbuminurie (30–300 mg/Tag) und normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin \leq 1,5 mg/dl bei Männern und $<$ 1,1 mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Karvea 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-Kalziumblockern) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während in allen Behandlungsgruppen ähnliche Blutdruckwerte erreicht wurden, erreichten weniger Patienten aus der 300-mg-Irbesartan-Gruppe den Endpunkt manifeste Proteinurie (5,2 %) als in der Placebo-Gruppe (14,9 %) oder in der 150-mg-Irbesartan-Gruppe (9,7 %), was eine relative Risikoreduktion von 70 % vs. Placebo ($p = 0,0004$) zugunsten der höheren Dosis darstellt. In den ersten drei Monaten der Behandlung wurde keine gleichzeitige Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beobachtet. Die Verlangsamung der Progression zur klinischen Proteinurie war bereits nach drei Monaten deutlich und hielt über den Zeitraum von 2 Jahren hinweg an. Regression zur Normoalbuminurie ($<$ 30 mg/Tag) trat in der Karvea-300-mg-Gruppe häufiger (34 %) auf als in der Placebo-Gruppe (21 %).

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Irbesartan gut resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 60 bis 80 %. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan nicht signifikant.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Elimination

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

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irbesartan wurden an 23 hypertensiven Kindern nach einfacher und wiederholter Gabe von Irbesartan (2 mg/kg) bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 150 mg über 4 Wochen untersucht. Von diesen 23 Kindern konnten 21 (12 Kinder über 12 Jahre, 9 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) für einen Vergleich der Pharmakokinetik mit den pharmakokinetischen Eigenschaften von Erwachsenen berücksichtigt werden. Die Werte für C_{\max} , AUC und Ausscheidungsrate waren vergleichbar zu den Werten bei erwachsenen Patienten, die 150 mg Irbesartan pro Tag erhielten. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (18 %) im Plasma wurde nach wiederholter einmal täglicher Gabe beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert.

Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

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

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Feten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod 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

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Siliciumdioxid-Hydrat
Maisquellstärke
Poloxamer 188

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 28 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 56 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 98 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 56 x 1 Tablette in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/97/049/001–003
EU/1/97/049/010
EU/1/97/049/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

TT.Monat.JJJJ

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 150 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 150 mg Irbesartan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 30,75 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2772.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Karvea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg einmal täglich nur unzureichend eingestellt werden kann, kann die Dosierung von Karvea auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Karvea (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 Karvea bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern basiert auf Studien, in denen zusätzlich zu Irbesartan je nach Bedarf andere antihypertensive Wirkstoffe verabreicht wurden, um den Zielblutdruck zu erreichen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Hypoglykämie: Karvea kann Hypoglykämien induzieren, insbesondere bei Diabetikern. Bei Patienten, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden, sollte eine angemessene Blutzuckerüberwachung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung des Insulins oder Antidiabetikums kann erforderlich sein, wenn dies angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Intestinales Angioödem:

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

Lithium: Die Kombination von Lithium und Karvea 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 Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Karvea 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 Nierenerkrankung einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.5). Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

Karvea 150 mg Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Karvea 150 mg Tabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels (z. B. Heparin) verursachen können, kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen, wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID): Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nicht steroidal entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. selektiven COX-2-

Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nicht selektiven NSAID) verabreicht werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAID zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

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

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Medikament, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit Irbesartan nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die Häufigkeit der 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.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel*
Nicht bekannt: Vertigo, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie*
Gelegentlich: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus
Nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung
Gelegentlich: Brustschmerzen

Untersuchungen

Sehr häufig: Hyperkaliämie* trat häufiger bei diabetischen Patienten auf, die mit Irbesartan behandelt wurden, als unter Placebo. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion trat Hyperkaliämie ($\geq 5,5$ 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.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Karvea vor. Der Patient sollte sorgfältig überwacht und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Empfohlen wird u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die

Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.

ATC-Code: C09C A04.

Wirkmechanismus

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT₁). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT₁-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut, nicht. Irbesartan ist ohne vorhergehende metabolische Umwandlung wirksam.

Klinische Wirksamkeit

Hypertonie

Irbesartan senkt den Blutdruck, wobei die Herzfrequenz nur minimal verändert wird. Der Blutdruckabfall ist bei einer einmal täglichen Dosierung dosisabhängig, erreicht jedoch gewöhnlich bei Dosierungen über 300 mg ein Plateau. Eine Dosierung von 150 bis 300 mg einmal täglich senkt den Blutdruck im Liegen und im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels (d. h. 24 Stunden nach Verabreichung) um durchschnittlich 8–13/5–8 mmHg (systolisch/diastolisch) mehr als Placebo.

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von 0,5 mg/kg (niedrige Dosis), 1,5 mg/kg (mittlere Dosis) und 4,5 mg/kg (hohe Dosis) Irbesartan wurde in einer Studie, in die 318 hypertensive oder hypertoniegefährdete (Diabetes oder Hypertonie in der Familienanamnese) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, über einen Zeitraum von 3 Wochen untersucht. Am Ende der 3 Wochen betrug die durchschnittliche Blutdrucksenkung bezogen auf den Ausgangswert (angegeben als primärer Wirksamkeitsparameter systolischer Blutdruck [SBD] im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels) 11,7 mmHg (niedrige Dosis), 9,3 mmHg (mittlere Dosis) und 13,2 mmHg (hohe Dosis). Zwischen diesen Dosierungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die adjustierten mittleren Änderungen des diastolischen Blutdrucks (DBD) im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels 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 chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Karvea, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie ≥ 900 mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Karvea auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Karvea, 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 zugunsten der Reduktion terminaler Nierenerkrankung und eine signifikante Reduktion bei der Verdopplung des Serumkreatinins festgestellt.

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

basierenden Behandlung eine erhöhte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt und Schlaganfall festgestellt. Jedoch konnte für diesen Befund bei Frauen keine ausreichende Erklärung gefunden werden.

Die Studie zur „Wirkung von Irbesartan auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (IRMA 2)“ zeigt, dass 300 mg Irbesartan bei Patienten mit Mikroalbuminurie das Fortschreiten zu manifester Proteinurie verzögert. IRMA 2 war eine placebokontrollierte, doppelblinde Morbiditätsstudie an 590 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Mikroalbuminurie (30–300 mg/Tag) und normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin \leq 1,5 mg/dl bei Männern und $<$ 1,1 mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Karvea 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-Kalziumblockern) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während in allen Behandlungsgruppen ähnliche Blutdruckwerte erreicht wurden, erreichten weniger Patienten aus der 300-mg-Irbesartan-Gruppe den Endpunkt manifeste Proteinurie (5,2 %) als in der Placebo-Gruppe (14,9 %) oder in der 150-mg-Irbesartan-Gruppe (9,7 %), was eine relative Risikoreduktion von 70 % vs. Placebo ($p = 0,0004$) zugunsten der höheren Dosis darstellt. In den ersten drei Monaten der Behandlung wurde keine gleichzeitige Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beobachtet. Die Verlangsamung der Progression zur klinischen Proteinurie war bereits nach drei Monaten deutlich und hielt über den Zeitraum von 2 Jahren hinweg an. Regression zur Normoalbuminurie ($<$ 30 mg/Tag) trat in der Karvea-300-mg-Gruppe häufiger (34 %) auf als in der Placebo-Gruppe (21 %).

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Irbesartan gut resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 60 bis 80 %. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan nicht signifikant.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Elimination

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

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irbesartan wurden an 23 hypertensiven Kindern nach einfacher und wiederholter Gabe von Irbesartan (2 mg/kg) bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 150 mg über 4 Wochen untersucht. Von diesen 23 Kindern konnten 21 (12 Kinder über 12 Jahre, 9 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) für einen Vergleich der Pharmakokinetik mit den pharmakokinetischen Eigenschaften von Erwachsenen berücksichtigt werden. Die Werte für C_{\max} , AUC und Ausscheidungsrate waren vergleichbar zu den Werten bei erwachsenen Patienten, die 150 mg Irbesartan pro Tag erhielten. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (18 %) im Plasma wurde nach wiederholter einmal täglicher Gabe beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert.

Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

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

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Feten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod 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

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Siliciumdioxid-Hydrat
Maisquellstärke
Poloxamer 188

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 28 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 56 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 98 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 56 x 1 Tablette in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/97/049/004-006
EU/1/97/049/011
EU/1/97/049/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

TT.Monat.JJJJ

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 300 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 300 mg Irbesartan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 61,50 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2773.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Karvea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg einmal täglich nur unzureichend eingestellt werden kann, kann die Dosierung von Karvea auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Karvea (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 Karvea bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern basiert auf Studien, in denen zusätzlich zu Irbesartan je nach Bedarf andere antihypertensive Wirkstoffe verabreicht wurden, um den Zielblutdruck zu erreichen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Renovaskuläre 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 Karvea nicht belegt ist, ist ein ähnlicher Effekt mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zu erwarten.

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

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Hypoglykämie: Karvea kann Hypoglykämien induzieren, insbesondere bei Diabetikern. Bei Patienten, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden, sollte eine angemessene Blutzuckerüberwachung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung des Insulins oder Antidiabetikums kann erforderlich sein, wenn dies angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Intestinales Angioödem:

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

Lithium: Die Kombination von Lithium und Karvea 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 Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Karvea 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 Nierenerkrankung einschließlich einer Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und selten mit einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.5). Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

Karvea 300 mg Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Karvea 300 mg Tabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels (z. B. Heparin) verursachen können, kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen, wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID): Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nicht steroidal entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. selektiven COX-2-

Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nicht selektiven NSAID) verabreicht werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAID zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

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

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Medikament, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit Irbesartan nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die Häufigkeit der 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.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel*
Nicht bekannt: Vertigo, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie*
Gelegentlich: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus
Nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung
Gelegentlich: Brustschmerzen

Untersuchungen

Sehr häufig: Hyperkaliämie* trat häufiger bei diabetischen Patienten auf, die mit Irbesartan behandelt wurden, als unter Placebo. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion trat Hyperkaliämie ($\geq 5,5$ 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.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Karvea vor. Der Patient sollte sorgfältig überwacht und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Empfohlen wird u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die

Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.

ATC-Code: C09C A04.

Wirkmechanismus

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT₁). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT₁-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut, nicht. Irbesartan ist ohne vorhergehende metabolische Umwandlung wirksam.

Klinische Wirksamkeit

Hypertonie

Irbesartan senkt den Blutdruck, wobei die Herzfrequenz nur minimal verändert wird. Der Blutdruckabfall ist bei einer einmal täglichen Dosierung dosisabhängig, erreicht jedoch gewöhnlich bei Dosierungen über 300 mg ein Plateau. Eine Dosierung von 150 bis 300 mg einmal täglich senkt den Blutdruck im Liegen und im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels (d. h. 24 Stunden nach Verabreichung) um durchschnittlich 8–13/5–8 mmHg (systolisch/diastolisch) mehr als Placebo.

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von 0,5 mg/kg (niedrige Dosis), 1,5 mg/kg (mittlere Dosis) und 4,5 mg/kg (hohe Dosis) Irbesartan wurde in einer Studie, in die 318 hypertensive oder hypertoniegefährdete (Diabetes oder Hypertonie in der Familienanamnese) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, über einen Zeitraum von 3 Wochen untersucht. Am Ende der 3 Wochen betrug die durchschnittliche Blutdrucksenkung bezogen auf den Ausgangswert (angegeben als primärer Wirksamkeitsparameter systolischer Blutdruck [SBD] im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels) 11,7 mmHg (niedrige Dosis), 9,3 mmHg (mittlere Dosis) und 13,2 mmHg (hohe Dosis). Zwischen diesen Dosierungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die adjustierten mittleren Änderungen des diastolischen Blutdrucks (DBD) im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels 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 chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Karvea, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie ≥ 900 mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Karvea auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Karvea, 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 zugunsten der Reduktion terminaler Nierenerkrankung und eine signifikante Reduktion bei der Verdopplung des Serumkreatinins festgestellt.

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

basierenden Behandlung eine erhöhte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt und Schlaganfall festgestellt. Jedoch konnte für diesen Befund bei Frauen keine ausreichende Erklärung gefunden werden.

Die Studie zur „Wirkung von Irbesartan auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (IRMA 2)“ zeigt, dass 300 mg Irbesartan bei Patienten mit Mikroalbuminurie das Fortschreiten zu manifester Proteinurie verzögert. IRMA 2 war eine placebokontrollierte, doppelblinde Morbiditätsstudie an 590 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Mikroalbuminurie (30–300 mg/Tag) und normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin \leq 1,5 mg/dl bei Männern und $<$ 1,1 mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Karvea 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-Kalziumblockern) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während in allen Behandlungsgruppen ähnliche Blutdruckwerte erreicht wurden, erreichten weniger Patienten aus der 300-mg-Irbesartan-Gruppe den Endpunkt manifeste Proteinurie (5,2 %) als in der Placebo-Gruppe (14,9 %) oder in der 150-mg-Irbesartan-Gruppe (9,7 %), was eine relative Risikoreduktion von 70 % vs. Placebo ($p = 0,0004$) zugunsten der höheren Dosis darstellt. In den ersten drei Monaten der Behandlung wurde keine gleichzeitige Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beobachtet. Die Verlangsamung der Progression zur klinischen Proteinurie war bereits nach drei Monaten deutlich und hielt über den Zeitraum von 2 Jahren hinweg an. Regression zur Normoalbuminurie ($<$ 30 mg/Tag) trat in der Karvea-300-mg-Gruppe häufiger (34 %) auf als in der Placebo-Gruppe (21 %).

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Irbesartan gut resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 60 bis 80 %. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan nicht signifikant.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Elimination

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

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irbesartan wurden an 23 hypertensiven Kindern nach einfacher und wiederholter Gabe von Irbesartan (2 mg/kg) bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 150 mg über 4 Wochen untersucht. Von diesen 23 Kindern konnten 21 (12 Kinder über 12 Jahre, 9 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) für einen Vergleich der Pharmakokinetik mit den pharmakokinetischen Eigenschaften von Erwachsenen berücksichtigt werden. Die Werte für C_{\max} , AUC und Ausscheidungsrate waren vergleichbar zu den Werten bei erwachsenen Patienten, die 150 mg Irbesartan pro Tag erhielten. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (18 %) im Plasma wurde nach wiederholter einmal täglicher Gabe beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert.

Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

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

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Feten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod 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

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Siliciumdioxid-Hydrat
Maisquellstärke
Poloxamer 188

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 14 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 28 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 56 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 98 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern.
Packungen mit 56 x 1 Tablette in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/97/049/007-009
EU/1/97/049/012
EU/1/97/049/015

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

TT.Monat.JJJJ

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 75 mg Irbesartan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 25,50 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Karvea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg einmal täglich nur unzureichend eingestellt werden kann, kann die Dosierung von Karvea auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Karvea (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 Karvea bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern basiert auf Studien, in denen zusätzlich zu Irbesartan je nach Bedarf andere antihypertensive Wirkstoffe verabreicht wurden, um den Zielblutdruck zu erreichen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Hypoglykämie: Karvea kann Hypoglykämien induzieren, insbesondere bei Diabetikern. Bei Patienten, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden, sollte eine angemessene Blutzuckerüberwachung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung des Insulins oder Antidiabetikums kann erforderlich sein, wenn dies angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Intestinales Angioödem:

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

Lithium: Die Kombination von Lithium und Karvea 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 Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Karvea nicht empfohlen.

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

Karvea 75 mg Filmpillen enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Karvea 75 mg Filmpillen enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels (z. B. Heparin) verursachen können, kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen, wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

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

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAID zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

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

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Medikament, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit Irbesartan nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die Häufigkeit der 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.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel*
Nicht bekannt: Vertigo, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie*
Gelegentlich: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus
Nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung

Gelegentlich: Brustschmerzen

Untersuchungen

Sehr häufig: Hyperkaliämie* trat häufiger bei diabetischen Patienten auf, die mit Irbesartan behandelt wurden, als unter Placebo. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion trat Hyperkaliämie ($\geq 5,5$ 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.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Karvea vor. Der Patient sollte sorgfältig überwacht und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Empfohlen wird u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die

Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.

ATC-Code: C09C A04.

Wirkmechanismus

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT₁). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT₁-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut, nicht. Irbesartan ist ohne vorhergehende metabolische Umwandlung wirksam.

Klinische Wirksamkeit

Hypertonie

Irbesartan senkt den Blutdruck, wobei die Herzfrequenz nur minimal verändert wird. Der Blutdruckabfall ist bei einer einmal täglichen Dosierung dosisabhängig, erreicht jedoch gewöhnlich bei Dosierungen über 300 mg ein Plateau. Eine Dosierung von 150 bis 300 mg einmal täglich senkt den Blutdruck im Liegen und im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels (d. h. 24 Stunden nach Verabreichung) um durchschnittlich 8–13/5–8 mmHg (systolisch/diastolisch) mehr als Placebo.

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von 0,5 mg/kg (niedrige Dosis), 1,5 mg/kg (mittlere Dosis) und 4,5 mg/kg (hohe Dosis) Irbesartan wurde in einer Studie, in die 318 hypertensive oder hypertoniegefährdete (Diabetes oder Hypertonie in der Familienanamnese) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, über einen Zeitraum von 3 Wochen untersucht. Am Ende der 3 Wochen betrug die durchschnittliche Blutdrucksenkung bezogen auf den Ausgangswert (angegeben als primärer Wirksamkeitsparameter systolischer Blutdruck [SBD] im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels) 11,7 mmHg (niedrige Dosis), 9,3 mmHg (mittlere Dosis) und 13,2 mmHg (hohe Dosis). Zwischen diesen Dosierungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die adjustierten mittleren Änderungen des diastolischen Blutdrucks (DBD) im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels 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 chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Karvea, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie ≥ 900 mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Karvea auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Karvea, 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 zugunsten der Reduktion terminaler Nierenerkrankung und eine signifikante Reduktion bei der Verdopplung des Serumkreatinins festgestellt.

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

basierenden Behandlung eine erhöhte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt und Schlaganfall festgestellt. Jedoch konnte für diesen Befund bei Frauen keine ausreichende Erklärung gefunden werden.

Die Studie zur „Wirkung von Irbesartan auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (IRMA 2)“ zeigt, dass 300 mg Irbesartan bei Patienten mit Mikroalbuminurie das Fortschreiten zu manifester Proteinurie verzögert. IRMA 2 war eine placebokontrollierte, doppelblinde Morbiditätsstudie an 590 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Mikroalbuminurie (30–300 mg/Tag) und normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin \leq 1,5 mg/dl bei Männern und $<$ 1,1 mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Karvea 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-Kalziumblockern) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während in allen Behandlungsgruppen ähnliche Blutdruckwerte erreicht wurden, erreichten weniger Patienten aus der 300-mg-Irbesartan-Gruppe den Endpunkt manifeste Proteinurie (5,2 %) als in der Placebo-Gruppe (14,9 %) oder in der 150-mg-Irbesartan-Gruppe (9,7 %), was eine relative Risikoreduktion von 70 % vs. Placebo ($p = 0,0004$) zugunsten der höheren Dosis darstellt. In den ersten drei Monaten der Behandlung wurde keine gleichzeitige Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beobachtet. Die Verlangsamung der Progression zur klinischen Proteinurie war bereits nach drei Monaten deutlich und hielt über den Zeitraum von 2 Jahren hinweg an. Regression zur Normoalbuminurie ($<$ 30 mg/Tag) trat in der Karvea-300-mg-Gruppe häufiger (34 %) auf als in der Placebo-Gruppe (21 %).

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Irbesartan gut resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 60 bis 80 %. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan nicht signifikant.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Elimination

Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Verabreichung von ¹⁴C-Irbesartan werden etwa 20 % der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2 % der verabreichten Dosis werden als nicht metabolisiertes Irbesartan im Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irbesartan wurden an 23 hypertensiven Kindern nach einfacher und wiederholter Gabe von Irbesartan (2 mg/kg) bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 150 mg über 4 Wochen untersucht. Von diesen 23 Kindern konnten 21 (12 Kinder über 12 Jahre, 9 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) für einen Vergleich der Pharmakokinetik mit den pharmakokinetischen Eigenschaften von Erwachsenen berücksichtigt werden. Die Werte für C_{max}, AUC und Ausscheidungsrate waren vergleichbar zu den Werten bei erwachsenen Patienten, die 150 mg Irbesartan pro Tag erhielten. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (18 %) im Plasma wurde nach wiederholter einmal täglicher Gabe beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert.

Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

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

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Feten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod 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:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose

Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/97/049/016-020
EU/1/97/049/031
EU/1/97/049/034
EU/1/97/049/037

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

TT.Monat.JJJJ

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 150 mg Irbesartan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 51,00 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Karvea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg einmal täglich nur unzureichend eingestellt werden kann, kann die Dosierung von Karvea auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Karvea (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 Karvea bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern basiert auf Studien, in denen zusätzlich zu Irbesartan je nach Bedarf andere antihypertensive Wirkstoffe verabreicht wurden, um den Zielblutdruck zu erreichen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Hypoglykämie: Karvea kann Hypoglykämien induzieren, insbesondere bei Diabetikern. Bei Patienten, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden, sollte eine angemessene Blutzuckerüberwachung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung des Insulins oder Antidiabetikums kann erforderlich sein, wenn dies angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Intestinales Angioödem:

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

Lithium: Die Kombination von Lithium und Karvea 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 Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Karvea nicht empfohlen.

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

Karvea 150 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Karvea 150 mg Filmtabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels (z. B. Heparin) verursachen können, kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen, wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID): Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nicht steroidal entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. selektiven COX-2-

Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nicht selektiven NSAID) verabreicht werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAID zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

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

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Medikament, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit Irbesartan nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die Häufigkeit der 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.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel*
Nicht bekannt: Vertigo, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie*
Gelegentlich: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus
Nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung

Gelegentlich: Brustschmerzen

Untersuchungen

Sehr häufig: Hyperkaliämie* trat häufiger bei diabetischen Patienten auf, die mit Irbesartan behandelt wurden, als unter Placebo. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion trat Hyperkaliämie ($\geq 5,5$ 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.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Karvea vor. Der Patient sollte sorgfältig überwacht und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Empfohlen wird u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die

Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.

ATC-Code: C09C A04.

Wirkmechanismus

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT₁). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT₁-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut, nicht. Irbesartan ist ohne vorhergehende metabolische Umwandlung wirksam.

Klinische Wirksamkeit

Hypertonie

Irbesartan senkt den Blutdruck, wobei die Herzfrequenz nur minimal verändert wird. Der Blutdruckabfall ist bei einer einmal täglichen Dosierung dosisabhängig, erreicht jedoch gewöhnlich bei Dosierungen über 300 mg ein Plateau. Eine Dosierung von 150 bis 300 mg einmal täglich senkt den Blutdruck im Liegen und im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels (d. h. 24 Stunden nach Verabreichung) um durchschnittlich 8–13/5–8 mmHg (systolisch/diastolisch) mehr als Placebo.

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von 0,5 mg/kg (niedrige Dosis), 1,5 mg/kg (mittlere Dosis) und 4,5 mg/kg (hohe Dosis) Irbesartan wurde in einer Studie, in die 318 hypertensive oder hypertoniegefährdete (Diabetes oder Hypertonie in der Familienanamnese) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, über einen Zeitraum von 3 Wochen untersucht. Am Ende der 3 Wochen betrug die durchschnittliche Blutdrucksenkung bezogen auf den Ausgangswert (angegeben als primärer Wirksamkeitsparameter systolischer Blutdruck [SBD] im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels) 11,7 mmHg (niedrige Dosis), 9,3 mmHg (mittlere Dosis) und 13,2 mmHg (hohe Dosis). Zwischen diesen Dosierungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die adjustierten mittleren Änderungen des diastolischen Blutdrucks (DBD) im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels 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 chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Karvea, Amlodipin und Placebo verglichen wurden. An 1.715 Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes, Proteinurie ≥ 900 mg/Tag und Serumkreatinin zwischen 1,0 und 3,0 mg/dl wurden die Langzeitwirkungen (durchschnittlich 2,6 Jahre) von Karvea auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Karvea, 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 zugunsten der Reduktion terminaler Nierenerkrankung und eine signifikante Reduktion bei der Verdopplung des Serumkreatinins festgestellt.

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

basierenden Behandlung eine erhöhte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt und Schlaganfall festgestellt. Jedoch konnte für diesen Befund bei Frauen keine ausreichende Erklärung gefunden werden.

Die Studie zur „Wirkung von Irbesartan auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (IRMA 2)“ zeigt, dass 300 mg Irbesartan bei Patienten mit Mikroalbuminurie das Fortschreiten zu manifester Proteinurie verzögert. IRMA 2 war eine placebokontrollierte, doppelblinde Morbiditätsstudie an 590 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Mikroalbuminurie (30–300 mg/Tag) und normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin \leq 1,5 mg/dl bei Männern und $<$ 1,1 mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Karvea 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-Kalziumblockern) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während in allen Behandlungsgruppen ähnliche Blutdruckwerte erreicht wurden, erreichten weniger Patienten aus der 300-mg-Irbesartan-Gruppe den Endpunkt manifeste Proteinurie (5,2 %) als in der Placebo-Gruppe (14,9 %) oder in der 150-mg-Irbesartan-Gruppe (9,7 %), was eine relative Risikoreduktion von 70 % vs. Placebo ($p = 0,0004$) zugunsten der höheren Dosis darstellt. In den ersten drei Monaten der Behandlung wurde keine gleichzeitige Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beobachtet. Die Verlangsamung der Progression zur klinischen Proteinurie war bereits nach drei Monaten deutlich und hielt über den Zeitraum von 2 Jahren hinweg an. Regression zur Normoalbuminurie ($<$ 30 mg/Tag) trat in der Karvea-300-mg-Gruppe häufiger (34 %) auf als in der Placebo-Gruppe (21 %).

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Irbesartan gut resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 60 bis 80 %. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan nicht signifikant.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Elimination

Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Verabreichung von ¹⁴C-Irbesartan werden etwa 20 % der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2 % der verabreichten Dosis werden als nicht metabolisiertes Irbesartan im Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irbesartan wurden an 23 hypertensiven Kindern nach einfacher und wiederholter Gabe von Irbesartan (2 mg/kg) bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 150 mg über 4 Wochen untersucht. Von diesen 23 Kindern konnten 21 (12 Kinder über 12 Jahre, 9 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) für einen Vergleich der Pharmakokinetik mit den pharmakokinetischen Eigenschaften von Erwachsenen berücksichtigt werden. Die Werte für C_{max}, AUC und Ausscheidungsrate waren vergleichbar zu den Werten bei erwachsenen Patienten, die 150 mg Irbesartan pro Tag erhielten. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (18 %) im Plasma wurde nach wiederholter einmal täglicher Gabe beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert.

Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

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

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Feten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod 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:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose

Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/97/049/021–025
EU/1/97/049/032
EU/1/97/049/035
EU/1/97/049/038

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

TT.Monat.JJJJ

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 300 mg Irbesartan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 102,00 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Karvea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg einmal täglich nur unzureichend eingestellt werden kann, kann die Dosierung von Karvea auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere bei Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid zeigte sich eine additive Wirkung mit Karvea (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 Karvea bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern basiert auf Studien, in denen zusätzlich zu Irbesartan je nach Bedarf andere antihypertensive Wirkstoffe verabreicht wurden, um den Zielblutdruck zu erreichen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Hypoglykämie: Karvea kann Hypoglykämien induzieren, insbesondere bei Diabetikern. Bei Patienten, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden, sollte eine angemessene Blutzuckerüberwachung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung des Insulins oder Antidiabetikums kann erforderlich sein, wenn dies angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Intestinales Angioödem:

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

Lithium: Die Kombination von Lithium und Karvea 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 Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Karvea nicht empfohlen.

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

Karvea 300 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Karvea 300 mg Filmtabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika: Die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Salzersatzpräparaten, die Kalium enthalten, oder anderen Arzneimitteln, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels (z. B. Heparin) verursachen können, kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen, wie die Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, zeigt, und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium: Ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern berichtet. Für Irbesartan wurden ähnliche Wirkungen bisher sehr selten berichtet. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig herausstellt, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serumlithiumspiegel empfohlen.

Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID): Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit nicht steroidal entzündungshemmenden Arzneimitteln (d. h. selektiven COX-2-

Hemmern, Acetylsalicylsäure [> 3 g/Tag] und nicht selektiven NSAID) verabreicht werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAID zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, und zu einem Anstieg des Serumkaliums, besonders bei Patienten mit bereits bestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion, führen. Die gleichzeitige Gabe sollte, besonders bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.

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

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Irbesartan: In klinischen Studien wurde die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht durch Hydrochlorothiazid beeinflusst. Irbesartan wird hauptsächlich durch CYP2C9 und in geringerem Maße durch Glukuronidierung metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Irbesartan und Warfarin, einem Medikament, das durch CYP2C9 metabolisiert wird, wurde keine signifikante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung beobachtet. Die Auswirkungen von CYP2C9-Induktoren wie Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Irbesartan wurden nicht evaluiert. Die Pharmakokinetik von Digoxin wurde durch die gemeinsame Verabreichung mit Irbesartan nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die Häufigkeit der 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.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, orthostatischer Schwindel*
Nicht bekannt: Vertigo, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie*
Gelegentlich: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus
Nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung
Gelegentlich: Brustschmerzen

Untersuchungen

Sehr häufig: Hyperkaliämie* trat häufiger bei diabetischen Patienten auf, die mit Irbesartan behandelt wurden, als unter Placebo. Bei diabetischen hypertensiven Patienten mit Mikroalbuminurie und normaler Nierenfunktion trat Hyperkaliämie ($\geq 5,5$ 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.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Karvea vor. Der Patient sollte sorgfältig überwacht und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Empfohlen wird u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Die

Verabreichung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Irbesartan ist nicht hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein.

ATC-Code: C09C A04.

Wirkmechanismus

Irbesartan ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT₁). Es blockiert vermutlich alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT₁-)Rezeptors führt zum Anstieg des Plasminogen- und des Angiotensin-II-Spiegels sowie zum Abfall der Plasmaaldosteronkonzentration. Die Serumkaliumkonzentration wird durch Irbesartan allein im empfohlenen Dosisbereich nicht signifikant beeinflusst. Irbesartan inhibiert ACE (Kininase II), ein Enzym, das Angiotensin II bildet und Bradykinin zu inaktiven Metaboliten abbaut, nicht. Irbesartan ist ohne vorhergehende metabolische Umwandlung wirksam.

Klinische Wirksamkeit

Hypertonie

Irbesartan senkt den Blutdruck, wobei die Herzfrequenz nur minimal verändert wird. Der Blutdruckabfall ist bei einer einmal täglichen Dosierung dosisabhängig, erreicht jedoch gewöhnlich bei Dosierungen über 300 mg ein Plateau. Eine Dosierung von 150 bis 300 mg einmal täglich senkt den Blutdruck im Liegen und im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels (d. h. 24 Stunden nach Verabreichung) um durchschnittlich 8–13/5–8 mmHg (systolisch/diastolisch) mehr als Placebo.

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von 0,5 mg/kg (niedrige Dosis), 1,5 mg/kg (mittlere Dosis) und 4,5 mg/kg (hohe Dosis) Irbesartan wurde in einer Studie, in die 318 hypertensive oder hypertoniegefährdete (Diabetes oder Hypertonie in der Familienanamnese) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, über einen Zeitraum von 3 Wochen untersucht. Am Ende der 3 Wochen betrug die durchschnittliche Blutdrucksenkung bezogen auf den Ausgangswert (angegeben als primärer Wirksamkeitsparameter systolischer Blutdruck [SBD] im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels) 11,7 mmHg (niedrige Dosis), 9,3 mmHg (mittlere Dosis) und 13,2 mmHg (hohe Dosis). Zwischen diesen Dosierungen war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die adjustierten mittleren Änderungen des diastolischen Blutdrucks (DBD) im Sitzen zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels 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 chronischer Niereninsuffizienz und manifester Proteinurie vermindert. IDNT war eine doppelblinde, kontrollierte Morbiditäts- und Mortalitätsstudie, in der Karvea, 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 Karvea auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Gesamtmortalität untersucht. Die Patienten wurden nach Verträglichkeit von 75 mg auf eine Erhaltungsdosis von 300 mg Karvea, 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 zugunsten der Reduktion terminaler Nierenerkrankung und eine signifikante Reduktion bei der Verdopplung des Serumkreatinins festgestellt.

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

basierenden Behandlung eine erhöhte Inzidenz von nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt und Schlaganfall festgestellt. Jedoch konnte für diesen Befund bei Frauen keine ausreichende Erklärung gefunden werden.

Die Studie zur „Wirkung von Irbesartan auf Mikroalbuminurie bei Hypertoniepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (IRMA 2)“ zeigt, dass 300 mg Irbesartan bei Patienten mit Mikroalbuminurie das Fortschreiten zu manifester Proteinurie verzögert. IRMA 2 war eine placebokontrollierte, doppelblinde Morbiditätsstudie an 590 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Mikroalbuminurie (30–300 mg/Tag) und normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin \leq 1,5 mg/dl bei Männern und $<$ 1,1 mg/dl bei Frauen). Die Studie untersuchte die Langzeitwirkungen (2 Jahre) von Karvea 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-Kalziumblockern) wurden nach Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen. Während in allen Behandlungsgruppen ähnliche Blutdruckwerte erreicht wurden, erreichten weniger Patienten aus der 300-mg-Irbesartan-Gruppe den Endpunkt manifeste Proteinurie (5,2 %) als in der Placebo-Gruppe (14,9 %) oder in der 150-mg-Irbesartan-Gruppe (9,7 %), was eine relative Risikoreduktion von 70 % vs. Placebo ($p = 0,0004$) zugunsten der höheren Dosis darstellt. In den ersten drei Monaten der Behandlung wurde keine gleichzeitige Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beobachtet. Die Verlangsamung der Progression zur klinischen Proteinurie war bereits nach drei Monaten deutlich und hielt über den Zeitraum von 2 Jahren hinweg an. Regression zur Normoalbuminurie ($<$ 30 mg/Tag) trat in der Karvea-300-mg-Gruppe häufiger (34 %) auf als in der Placebo-Gruppe (21 %).

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Irbesartan gut resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 60 bis 80 %. Die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Irbesartan nicht signifikant.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Elimination

Irbesartan und seine Metaboliten werden sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler und nach intravenöser Verabreichung von ¹⁴C-Irbesartan werden etwa 20 % der Radioaktivität im Urin, der Rest in den Faeces wiedergefunden. Weniger als 2 % der verabreichten Dosis werden als nicht metabolisiertes Irbesartan im Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irbesartan wurden an 23 hypertensiven Kindern nach einfacher und wiederholter Gabe von Irbesartan (2 mg/kg) bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 150 mg über 4 Wochen untersucht. Von diesen 23 Kindern konnten 21 (12 Kinder über 12 Jahre, 9 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) für einen Vergleich der Pharmakokinetik mit den pharmakokinetischen Eigenschaften von Erwachsenen berücksichtigt werden. Die Werte für C_{max}, AUC und Ausscheidungsrate waren vergleichbar zu den Werten bei erwachsenen Patienten, die 150 mg Irbesartan pro Tag erhielten. Eine begrenzte Akkumulation von Irbesartan (18 %) im Plasma wurde nach wiederholter einmal täglicher Gabe beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Irbesartan nicht wesentlich verändert.

Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

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

Untersuchungen bei Tieren mit Irbesartan zeigten reversible toxische Wirkungen (Vergrößerung des Nierenbeckens, Hydroureter oder subkutane Ödeme) bei Feten von Ratten, die sich nach der Geburt zurückbildeten. Bei Kaninchen wurden nach Dosen, die zu einer deutlichen Toxizität beim Muttertier, einschließlich Tod 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:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose

Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3000
Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/97/049/026–030
EU/1/97/049/033
EU/1/97/049/036
EU/1/97/049/039

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

TT.Monat.JJJJ

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Frankreich

Sanofi Winthrop Industrie
30–36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2
Frankreich

SANOFI-AVENTIS, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona) - Spanien

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 75 mg Tabletten
Irbesartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: Irbesartan 75 mg.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tablette
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/049/010 – 14 Tabletten
EU/1/97/049/001 – 28 Tabletten
EU/1/97/049/002 – 56 Tabletten
EU/1/97/049/013 – 56 x 1 Tablette
EU/1/97/049/003 – 98 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Karvea 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 75 mg Tabletten
Irbesartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14 – 28 – 56 – 98 Tabletten:

Mo

Di

Mi

Do

Fr

Sa

So

56 x 1 Tablette:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 150 mg Tabletten
Irbesartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: Irbesartan 150 mg.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tablette
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/049/011 – 14 Tabletten
EU/1/97/049/004 – 28 Tabletten
EU/1/97/049/005 – 56 Tabletten
EU/1/97/049/014 – 56 x 1 Tablette
EU/1/97/049/006 – 98 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Karvea 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 150 mg Tabletten
Irbesartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14 – 28 – 56 – 98 Tabletten:

Mo

Di

Mi

Do

Fr

Sa

So

56 x 1 Tablette:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 300 mg Tabletten
Irbesartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: Irbesartan 300 mg.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tablette
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/049/012 – 14 Tabletten
EU/1/97/049/007 – 28 Tabletten
EU/1/97/049/008 – 56 Tabletten
EU/1/97/049/015 – 56 x 1 Tablette
EU/1/97/049/009 – 98 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Karvea 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 300 mg Tabletten
Irbesartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14 – 28 – 56 – 98 Tabletten:

Mo

Di

Mi

Do

Fr

Sa

So

56 x 1 Tablette:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 75 mg Filmtabletten
Irbesartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: Irbesartan 75 mg.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tablette
84 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/049/016 – 14 Tabletten
EU/1/97/049/017 – 28 Tabletten
EU/1/97/049/034 – 30 Tabletten
EU/1/97/049/018 – 56 Tabletten
EU/1/97/049/019 – 56 x 1 Tablette
EU/1/97/049/031 – 84 Tabletten
EU/1/97/049/037 – 90 Tabletten
EU/1/97/049/020 – 98 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Karvea 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 75 mg Tabletten
Irbesartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14 – 28 – 56 – 84 – 98 Tabletten:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

30 – 56 x 1 – 90 Tabletten:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 150 mg Filmtabletten
Irbesartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: Irbesartan 150 mg.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tablette
84 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/049/021 – 14 Tabletten
EU/1/97/049/022 – 28 Tabletten
EU/1/97/049/035 – 30 Tabletten
EU/1/97/049/023 – 56 Tabletten
EU/1/97/049/024 – 56 x 1 Tablette
EU/1/97/049/032 – 84 Tabletten
EU/1/97/049/038 – 90 Tabletten
EU/1/97/049/025 – 98 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Karvea 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 150 mg Tabletten
Irbesartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14 – 28 – 56 – 84 – 98 Tabletten:

Mo

Di

Mi

Do

Fr

Sa

So

30 – 56 x 1 – 90 Tabletten:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 300 mg Filmtabletten
Irbesartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: Irbesartan 300 mg.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: enthält auch Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
56 x 1 Tablette
84 Tabletten
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/049/026 – 14 Tabletten
EU/1/97/049/027 – 28 Tabletten
EU/1/97/049/036 – 30 Tabletten
EU/1/97/049/028 – 56 Tabletten
EU/1/97/049/029 – 56 x 1 Tablette
EU/1/97/049/033 – 84 Tabletten
EU/1/97/049/039 – 90 Tabletten
EU/1/97/049/030 – 98 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Karvea 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Karvea 300 mg Tabletten
Irbesartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

14 – 28 – 56 – 84 – 98 Tabletten:

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

30 – 56 x 1 – 90 Tabletten:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Karvea 75 mg Tabletten
Irbesartan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?
3. Wie ist Karvea einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Karvea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?

Karvea gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Karvea verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks. Karvea verlangsamt die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes.

Karvea wird bei erwachsenen Patienten angewandt,

- um einen hohen Blutdruck (*essenzielle Hypertonie*) zu behandeln,
- zum Schutz der Niere bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2, bei denen im Labor eine eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?

Karvea darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Irbesartan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- während **der letzten 6 Monate einer Schwangerschaft**.
(Es wird empfohlen, Karvea auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.)
- **wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und** mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Karvea einnehmen und **wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:**

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden,
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden,
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden,
- wenn Sie Karvea zur Behandlung einer **diabetischen Nierenerkrankung** erhalten, in diesem Fall wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, vor allem zur Bestimmung der Kaliumspiegel bei schlechter Nierenfunktion,

- wenn Sie einen **niedrigen Blutzuckerspiegel** entwickeln (Anzeichen können Schwitzen, Schwäche, Hunger, Schwindel, Zittern, Kopfschmerzen, Hitzegefühl oder Blässe, Taubheitsgefühl, schneller, pochender Herzschlag sein), insbesondere wenn Sie wegen Diabetes behandelt werden,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**,
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben
 - Aliskiren

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie nach der Einnahme von Karvea Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall haben. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Karvea nicht selbstständig.

Siehe auch Abschnitt „Karvea darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). Die Einnahme von Karvea in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Missbildungen bei Ihrem ungeborenen Kind führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

Einnahme von Karvea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „Karvea darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate,
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate,
- kaliumsparende Arzneimittel (wie z. B. bestimmte harntreibende Arzneimittel),
- lithiumhaltige Arzneimittel,
- Repaglinid (Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels) einnehmen.

Wenn Sie bestimmte Schmerzmittel, sogenannte nicht steroidale, entzündungshemmende Arzneimittel, einnehmen, kann die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan gemindert werden.

Einnahme von Karvea zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Karvea kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Karvea vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Karvea in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen

werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Karvea wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Karvea Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Karvea enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit (z. B. Lactose, d. h. Milchzucker) leiden.

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

3. Wie ist Karvea einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Karvea ist nur **zur Einnahme** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Karvea unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass Sie Karvea einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

▪ **Patienten mit hohem Blutdruck**

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 1-mal täglich 150 mg (zwei Tabletten pro Tag) begonnen. Je nach Ansprechen Ihres Blutdrucks kann die Dosierung später auf 1-mal täglich 300 mg (vier Tabletten pro Tag) erhöht werden.

▪ **Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung**

Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes liegt die bevorzugte Erhaltungsdosis zur Behandlung einer damit verbundenen Nierenerkrankung bei 300 mg 1-mal täglich (vier Tabletten pro Tag).

Der Arzt kann Patienten, z. B. solchen, die sich einer **Blutwäsche (Hämodialyse)** unterziehen müssen, oder **Patienten über 75 Jahre**, eine niedrigere Dosis – insbesondere bei Therapiebeginn – empfehlen.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung sollte 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Karvea sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Karvea eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Karvea vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Wie bei ähnlichen Arzneimitteln wurden bei Patienten, die Irbesartan einnahmen, seltene Fälle von allergischen Hautreaktionen (Ausschlag, Juckreiz) und Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet. Sollten Sie irgendeines dieser Anzeichen bei sich bemerken oder wenn Sie plötzlich schlecht Luft bekommen, **nehmen Sie Karvea nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.**

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

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für mit Karvea behandelte Patienten berichtet wurden, waren:

- Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Wenn Sie an hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung leiden, können die Kaliumwerte in Blutuntersuchungen erhöht sein.
- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Erschöpfung, in Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), ein Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, erhöht sein. Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung wurden außerdem Schwindel nach dem Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, niedriger Blutdruck beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, Schmerzen in Gelenken oder Muskeln und erniedrigte Spiegel eines Proteins in den roten Blutzellen (Hämoglobin) berichtet.
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): erhöhter Herzschlag, Hitzegefühl, Husten, Durchfall, Verdauungsstörungen/Sodbrennen, sexuelle Dysfunktion (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit), Brustschmerzen.
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): intestinales Angioödem: eine Schwellung im Darm mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Einige unerwünschte Wirkungen wurden seit der Markteinführung von Karvea berichtet.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit sind: Drehschwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Ohrenklingen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Gelenken und Muskeln, verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie – Anzeichen können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Schwindel und Blässe sein), verminderte Anzahl an Blutplättchen, gestörte Leberfunktion, erhöhte Kaliumwerte im Blut, beeinträchtigte Nierenfunktion,

bevorzugt die Haut betreffende Entzündungen der kleinen Blutgefäße (eine Störung, die als leukozytoklastische Vaskulitis bezeichnet wird), schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer Schock) und niedrige Blutzuckerspiegel. Es wurde außerdem über gelegentliches Auftreten von Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut) berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Karvea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Karvea enthält

- Der Wirkstoff ist Irbesartan. Jede Tablette Karvea 75 mg enthält 75 mg Irbesartan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Maisstärke und Poloxamer 188. Siehe Abschnitt 2. „Karvea enthält Lactose“.

Wie Karvea aussieht und Inhalt der Packung

Karvea 75 mg Tabletten sind weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2771.

Karvea 75 mg Tabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 56 oder 98 Tabletten zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Tablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex – Frankreich

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30–36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 – Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél:
0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Karvea 150 mg Tabletten
Irbesartan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?
3. Wie ist Karvea einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Karvea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?

Karvea gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Karvea verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks. Karvea verlangsamt die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes.

Karvea wird bei erwachsenen Patienten angewandt,

- um einen hohen Blutdruck (*essenzielle Hypertonie*) zu behandeln,
- zum Schutz der Niere bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2, bei denen im Labor eine eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?

Karvea darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Irbesartan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- während **der letzten 6 Monate einer Schwangerschaft**.
(Es wird empfohlen, Karvea auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.)
- **wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und** mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Karvea einnehmen und **wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:**

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden,
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden,
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden,
- wenn Sie Karvea zur Behandlung einer **diabetischen Nierenerkrankung** erhalten, in diesem Fall wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, vor allem zur Bestimmung der Kaliumspiegel bei schlechter Nierenfunktion,

- wenn Sie einen **niedrigen Blutzuckerspiegel** entwickeln (Anzeichen können Schwitzen, Schwäche, Hunger, Schwindel, Zittern, Kopfschmerzen, Hitzegefühl oder Blässe, Taubheitsgefühl, schneller, pochender Herzschlag sein), insbesondere wenn Sie wegen Diabetes behandelt werden,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**,
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben
 - Aliskiren

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie nach der Einnahme von Karvea Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall haben. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Karvea nicht selbstständig.

Siehe auch Abschnitt „Karvea darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). Die Einnahme von Karvea in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Missbildungen bei Ihrem ungeborenen Kind führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

Einnahme von Karvea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „Karvea darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate,
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate,
- kaliumsparende Arzneimittel (wie z. B. bestimmte harntreibende Arzneimittel),
- lithiumhaltige Arzneimittel,
- Repaglinid (Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels) einnehmen.

Wenn Sie bestimmte Schmerzmittel, sogenannte nicht steroidale, entzündungshemmende Arzneimittel, einnehmen, kann die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan gemindert werden.

Einnahme von Karvea zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Karvea kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Karvea vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Karvea in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen

werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Karvea wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Karvea Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Karvea enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit (z. B. Lactose, d. h. Milchzucker) leiden.

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

3. Wie ist Karvea einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Karvea ist nur **zur Einnahme** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Karvea unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass Sie Karvea einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

▪ **Patienten mit hohem Blutdruck**

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 1-mal täglich 150 mg begonnen. Je nach Ansprechen Ihres Blutdrucks kann die Dosierung später auf 1-mal täglich 300 mg (zwei Tabletten pro Tag) erhöht werden.

▪ **Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung**

Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes liegt die bevorzugte Erhaltungsdosis zur Behandlung einer damit verbundenen Nierenerkrankung bei 300 mg 1-mal täglich (zwei Tabletten pro Tag).

Der Arzt kann Patienten, z. B. solchen, die sich einer **Blutwäsche (Hämodialyse)** unterziehen müssen, oder **Patienten über 75 Jahre**, eine niedrigere Dosis – insbesondere bei Therapiebeginn – empfehlen.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung sollte 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Karvea sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Karvea eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Karvea vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Wie bei ähnlichen Arzneimitteln wurden bei Patienten, die Irbesartan einnahmen, seltene Fälle von allergischen Hautreaktionen (Ausschlag, Juckreiz) und Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet. Sollten Sie irgendeines dieser Anzeichen bei sich bemerken oder wenn Sie plötzlich schlecht Luft bekommen, **nehmen Sie Karvea nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.**

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

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für mit Karvea behandelte Patienten berichtet wurden, waren:

- Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Wenn Sie an hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung leiden, können die Kaliumwerte in Blutuntersuchungen erhöht sein.
- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Erschöpfung, in Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), ein Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, erhöht sein. Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung wurden außerdem Schwindel nach dem Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, niedriger Blutdruck beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, Schmerzen in Gelenken oder Muskeln und erniedrigte Spiegel eines Proteins in den roten Blutzellen (Hämoglobin) berichtet.
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): erhöhter Herzschlag, Hitzegefühl, Husten, Durchfall, Verdauungsstörungen/Sodbrennen, sexuelle Dysfunktion (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit), Brustschmerzen.
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): intestinales Angioödem: eine Schwellung im Darm mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Einige unerwünschte Wirkungen wurden seit der Markteinführung von Karvea berichtet.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit sind: Drehschwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Ohrenklingen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Gelenken und Muskeln, verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie – Anzeichen können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Schwindel und Blässe sein), verminderte Anzahl an Blutplättchen, gestörte Leberfunktion, erhöhte Kaliumwerte im Blut, beeinträchtigte Nierenfunktion, bevorzugt die Haut betreffende Entzündungen der kleinen Blutgefäße (eine Störung, die als leukozytoklastische Vaskulitis bezeichnet wird) schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer

Schock) und niedrige Blutzuckerspiegel. Es wurde außerdem über gelegentliches Auftreten von Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut) berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Karvea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Karvea enthält

- Der Wirkstoff ist Irbesartan. Jede Tablette Karvea 150 mg enthält 150 mg Irbesartan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Maisstärke und Poloxamer 188. Siehe Abschnitt 2. „Karvea enthält Lactose“.

Wie Karvea aussieht und Inhalt der Packung

Karvea 150 mg Tabletten sind weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2772.

Karvea 150 mg Tabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 56 oder 98 Tabletten zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Tablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex – Frankreich

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30–36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 – Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél:
0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Karvea 300 mg Tabletten
Irbesartan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?
3. Wie ist Karvea einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Karvea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?

Karvea gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Karvea verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks. Karvea verlangsamt die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes.

Karvea wird bei erwachsenen Patienten angewandt,

- um einen hohen Blutdruck (*essenzielle Hypertonie*) zu behandeln,
- zum Schutz der Niere bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2, bei denen im Labor eine eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?

Karvea darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Irbesartan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- während der **letzten 6 Monate einer Schwangerschaft**.
(Es wird empfohlen, Karvea auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.)
- wenn Sie **Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und** mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden..

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Karvea einnehmen und **wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:**

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden,
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden,
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden,
- wenn Sie Karvea zur Behandlung einer **diabetischen Nierenerkrankung** erhalten, in diesem Fall wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, vor allem zur Bestimmung der Kaliumspiegel bei schlechter Nierenfunktion,

- wenn Sie einen **niedrigen Blutzuckerspiegel** entwickeln (Anzeichen können Schwitzen, Schwäche, Hunger, Schwindel, Zittern, Kopfschmerzen, Hitzegefühl oder Blässe, Taubheitsgefühl, schneller, pochender Herzschlag sein), insbesondere wenn Sie wegen Diabetes behandelt werden,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**,
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben
 - Aliskiren

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie nach der Einnahme von Karvea Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall haben. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Karvea nicht selbstständig.

Siehe auch Abschnitt „Karvea darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). Die Einnahme von Karvea in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Missbildungen bei Ihrem ungeborenen Kind führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

Einnahme von Karvea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „Karvea darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate,
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate,
- kaliumsparende Arzneimittel (wie z. B. bestimmte harntreibende Arzneimittel),
- lithiumhaltige Arzneimittel,
- Repaglinid (Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels) einnehmen.

Wenn Sie bestimmte Schmerzmittel, sogenannte nicht steroidale, entzündungshemmende Arzneimittel, einnehmen, kann die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan gemindert werden.

Einnahme von Karvea zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Karvea kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Karvea vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Karvea in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen

werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Karvea wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Karvea Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Karvea enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit (z. B. Lactose, d. h. Milchzucker) leiden.

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

3. Wie ist Karvea einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Karvea ist nur **zur Einnahme** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Karvea unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass Sie Karvea einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

▪ Patienten mit hohem Blutdruck

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 1-mal täglich 150 mg begonnen. Je nach Ansprechen Ihres Blutdrucks kann die Dosierung später auf 1-mal täglich 300 mg erhöht werden.

▪ Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung

Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes liegt die bevorzugte Erhaltungsdosis zur Behandlung einer damit verbundenen Nierenerkrankung bei 300 mg 1-mal täglich.

Der Arzt kann Patienten, z. B. solchen, die sich einer **Blutwäsche (Hämodialyse)** unterziehen müssen, oder **Patienten über 75 Jahre**, eine niedrigere Dosis – insbesondere bei Therapiebeginn – empfehlen.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung sollte 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Karvea sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Karvea eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Karvea vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Wie bei ähnlichen Arzneimitteln wurden bei Patienten, die Irbesartan einnahmen, seltene Fälle von allergischen Hautreaktionen (Ausschlag, Juckreiz) und Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet. Sollten Sie irgendeines dieser Anzeichen bei sich bemerken oder wenn Sie plötzlich schlecht Luft bekommen, **nehmen Sie Karvea nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.**

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

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für mit Karvea behandelte Patienten berichtet wurden, waren:

- Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Wenn Sie an hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung leiden, können die Kaliumwerte in Blutuntersuchungen erhöht sein.
- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Erschöpfung, in Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), ein Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, erhöht sein. Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung wurden außerdem Schwindel nach dem Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, niedriger Blutdruck beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, Schmerzen in Gelenken oder Muskeln und erniedrigte Spiegel eines Proteins in den roten Blutzellen (Hämoglobin) berichtet.
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): erhöhter Herzschlag, Hitzegefühl, Husten, Durchfall, Verdauungsstörungen/Sodbrennen, sexuelle Dysfunktion (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit), Brustschmerzen.
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): intestinales Angioödem: eine Schwellung im Darm mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Einige unerwünschte Wirkungen wurden seit der Markteinführung von Karvea berichtet.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit sind: Drehschwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Ohrenklingen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Gelenken und Muskeln, verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie – Anzeichen können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Schwindel und Blässe sein), verminderte Anzahl an Blutplättchen, gestörte Leberfunktion, erhöhte Kaliumwerte im Blut, beeinträchtigte Nierenfunktion, bevorzugt die Haut betreffende Entzündungen der kleinen Blutgefäße (eine Störung, die als leukozytoklastische Vaskulitis bezeichnet wird), schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer

Schock) und niedrige Blutzuckerspiegel. Es wurde außerdem über gelegentliches Auftreten von Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut) berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Karvea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Karvea enthält

- Der Wirkstoff ist Irbesartan. Jede Tablette Karvea 300 mg enthält 300 mg Irbesartan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Maisstärke und Poloxamer 188. Siehe Abschnitt 2. „Karvea enthält Lactose“.

Wie Karvea aussieht und Inhalt der Packung

Karvea 300 mg Tabletten sind weiß bis gebrochen weiß, bikonvex und oval mit Prägung, auf einer Seite ein Herz und auf der anderen Seite die Zahl 2773.

Karvea 300 mg Tabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 56 oder 98 Tabletten zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Tablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex – Frankreich

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30–36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 – Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Karvea 75 mg Filtabletten
Irbesartan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?
3. Wie ist Karvea einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Karvea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?

Karvea gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Karvea verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks. Karvea verlangsamt die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes.

Karvea wird bei erwachsenen Patienten angewandt,

- um einen hohen Blutdruck (*essenzielle Hypertonie*) zu behandeln,
- zum Schutz der Niere bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2, bei denen im Labor eine eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?

Karvea darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Irbesartan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- während **der letzten 6 Monate einer Schwangerschaft**.
(Es wird empfohlen, Karvea auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.)
- **wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und** mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Karvea einnehmen und **wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:**

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden,
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden,
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden,
- wenn Sie Karvea zur Behandlung einer **diabetischen Nierenerkrankung** erhalten, in diesem Fall wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, vor allem zur Bestimmung der Kaliumspiegel bei schlechter Nierenfunktion,

- wenn Sie einen **niedrigen Blutzuckerspiegel** entwickeln (Anzeichen können Schwitzen, Schwäche, Hunger, Schwindel, Zittern, Kopfschmerzen, Hitzegefühl oder Blässe, Taubheitsgefühl, schneller, pochender Herzschlag sein), insbesondere wenn Sie wegen Diabetes behandelt werden,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**,
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben
 - Aliskiren

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie nach der Einnahme von Karvea Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall haben. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Karvea nicht selbstständig.

Siehe auch Abschnitt „Karvea darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). Die Einnahme von Karvea in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Missbildungen bei Ihrem ungeborenen Kind führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

Einnahme von Karvea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „Karvea darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate,
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate,
- kaliumsparende Arzneimittel (wie z. B. bestimmte harntreibende Arzneimittel),
- lithiumhaltige Arzneimittel,
- Repaglinid (Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels) einnehmen.

Wenn Sie bestimmte Schmerzmittel, sogenannte nicht steroidale, entzündungshemmende Arzneimittel, einnehmen, kann die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan gemindert werden.

Einnahme von Karvea zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Karvea kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Karvea vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Karvea in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Karvea wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Karvea Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Karvea enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit (z. B. Lactose, d. h. Milchzucker) leiden.

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

3. Wie ist Karvea einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Karvea ist nur **zur Einnahme** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Karvea unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass Sie Karvea einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

▪ **Patienten mit hohem Blutdruck**

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 1-mal täglich 150 mg (zwei Tabletten pro Tag) begonnen. Je nach Ansprechen Ihres Blutdrucks kann die Dosierung später auf 1-mal täglich 300 mg (vier Tabletten pro Tag) erhöht werden.

▪ **Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung**

Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes liegt die bevorzugte Erhaltungsdosis zur Behandlung einer damit verbundenen Nierenerkrankung bei 300 mg 1-mal täglich (vier Tabletten pro Tag).

Der Arzt kann Patienten, z. B. solchen, die sich einer **Blutwäsche (Hämodialyse)** unterziehen müssen, oder **Patienten über 75 Jahre**, eine niedrigere Dosis – insbesondere bei Therapiebeginn – empfehlen.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung sollte 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Karvea sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Karvea eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Karvea vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Wie bei ähnlichen Arzneimitteln wurden bei Patienten, die Irbesartan einnahmen, seltene Fälle von allergischen Hautreaktionen (Ausschlag, Juckreiz) und Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet. Sollten Sie irgendeines dieser Anzeichen bei sich bemerken oder wenn Sie plötzlich schlecht Luft bekommen, **nehmen Sie Karvea nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.**

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

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für mit Karvea behandelte Patienten berichtet wurden, waren:

- Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Wenn Sie an hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung leiden, können die Kaliumwerte in Blutuntersuchungen erhöht sein.
- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Erschöpfung, in Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), ein Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, erhöht sein. Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung wurden außerdem Schwindel nach dem Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, niedriger Blutdruck beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, Schmerzen in Gelenken oder Muskeln und erniedrigte Spiegel eines Proteins in den roten Blutzellen (Hämoglobin) berichtet.
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): erhöhter Herzschlag, Hitzegefühl, Husten, Durchfall, Verdauungsstörungen/Sodbrennen, sexuelle Dysfunktion (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit), Brustschmerzen.
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): intestinales Angioödem: eine Schwellung im Darm mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Einige unerwünschte Wirkungen wurden seit der Markteinführung von Karvea berichtet.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit sind: Drehschwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Ohrenklingen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Gelenken und Muskeln, verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie – Anzeichen können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Schwindel und Blässe sein), verminderte Anzahl an Blutplättchen, gestörte Leberfunktion, erhöhte Kaliumwerte im Blut, beeinträchtigte Nierenfunktion, bevorzugt die Haut betreffende Entzündungen der kleinen Blutgefäße (eine Störung, die als leukozytoklastische Vaskulitis bezeichnet wird), schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer

Schock) und niedrige Blutzuckerspiegel. Es wurde außerdem über gelegentliches Auftreten von Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut) berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Karvea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Karvea enthält

- Der Wirkstoff ist Irbesartan. Jede Tablette Karvea 75 mg enthält 75 mg Irbesartan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Titandioxid (E 171), Macrogol 3000, Carnaubawachs. Siehe Abschnitt 2. „Karvea enthält Lactose“.

Wie Karvea aussieht und Inhalt der Packung

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

Karvea 75 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Filmtablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex – Frankreich

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30–36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 – Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Karvea 150 mg Filmtabletten
Irbesartan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?
3. Wie ist Karvea einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Karvea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?

Karvea gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Karvea verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks. Karvea verlangsamt die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes.

Karvea wird bei erwachsenen Patienten angewandt,

- um einen hohen Blutdruck (*essenzielle Hypertonie*) zu behandeln,
- zum Schutz der Niere bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2, bei denen im Labor eine eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?

Karvea darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Irbesartan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- während **der letzten 6 Monate einer Schwangerschaft**.
(Es wird empfohlen, Karvea auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.)
- **wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und** mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden..

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Karvea einnehmen und **wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:**

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden,
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden,
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden,
- wenn Sie Karvea zur Behandlung einer **diabetischen Nierenerkrankung** erhalten, in diesem Fall wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, vor allem zur Bestimmung der Kaliumspiegel bei schlechter Nierenfunktion,

- wenn Sie einen **niedrigen Blutzuckerspiegel** entwickeln (Anzeichen können Schwitzen, Schwäche, Hunger, Schwindel, Zittern, Kopfschmerzen, Hitzegefühl oder Blässe, Taubheitsgefühl, schneller, pochender Herzschlag sein), insbesondere wenn Sie wegen Diabetes behandelt werden,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**,
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben
 - Aliskiren

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie nach der Einnahme von Karvea Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall haben. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Karvea nicht selbstständig.

Siehe auch Abschnitt „Karvea darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). Die Einnahme von Karvea in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Missbildungen bei Ihrem ungeborenen Kind führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

Einnahme von Karvea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „Karvea darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate,
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate,
- kaliumsparende Arzneimittel (wie z. B. bestimmte harntreibende Arzneimittel),
- lithiumhaltige Arzneimittel,
- Repaglinid (Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels) einnehmen.

Wenn Sie bestimmte Schmerzmittel, sogenannte nicht steroidale, entzündungshemmende Arzneimittel, einnehmen, kann die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan gemindert werden.

Einnahme von Karvea zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Karvea kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Karvea vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Karvea in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen

werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Karvea wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Karvea Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Karvea enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit (z. B. Lactose, d. h. Milchzucker) leiden.

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

3. Wie ist Karvea einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Karvea ist nur **zur Einnahme** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Karvea unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass Sie Karvea einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

▪ Patienten mit hohem Blutdruck

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 1-mal täglich 150 mg begonnen. Je nach Ansprechen Ihres Blutdrucks kann die Dosierung später auf 1-mal täglich 300 mg (zwei Tabletten pro Tag) erhöht werden.

▪ Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung

Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes liegt die bevorzugte Erhaltungsdosis zur Behandlung einer damit verbundenen Nierenerkrankung bei 300 mg 1-mal täglich (zwei Tabletten pro Tag).

Der Arzt kann Patienten, z. B. solchen, die sich einer **Blutwäsche (Hämodialyse)** unterziehen müssen, oder **Patienten über 75 Jahre**, eine niedrigere Dosis – insbesondere bei Therapiebeginn – empfehlen.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung sollte 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Karvea sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Karvea eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Karvea vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Wie bei ähnlichen Arzneimitteln wurden bei Patienten, die Irbesartan einnahmen, seltene Fälle von allergischen Hautreaktionen (Ausschlag, Juckreiz) und Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet. Sollten Sie irgendeines dieser Anzeichen bei sich bemerken oder wenn Sie plötzlich schlecht Luft bekommen, **nehmen Sie Karvea nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.**

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

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für mit Karvea behandelte Patienten berichtet wurden, waren:

- Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Wenn Sie an hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung leiden, können die Kaliumwerte in Blutuntersuchungen erhöht sein.
- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Erschöpfung, in Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), ein Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, erhöht sein. Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung wurden außerdem Schwindel nach dem Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, niedriger Blutdruck beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, Schmerzen in Gelenken oder Muskeln und erniedrigte Spiegel eines Proteins in den roten Blutzellen (Hämoglobin) berichtet.
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): erhöhter Herzschlag, Hitzegefühl, Husten, Durchfall, Verdauungsstörungen/Sodbrennen, sexuelle Dysfunktion (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit), Brustschmerzen.
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): intestinales Angioödem: eine Schwellung im Darm mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Einige unerwünschte Wirkungen wurden seit der Markteinführung von Karvea berichtet.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit sind: Drehschwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Ohrenklingen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Gelenken und Muskeln, verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie – Anzeichen können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Schwindel und Blässe sein), verminderte Anzahl an Blutplättchen, gestörte Leberfunktion, erhöhte Kaliumwerte im Blut, beeinträchtigte Nierenfunktion, bevorzugt die Haut betreffende Entzündungen der kleinen Blutgefäße (eine Störung, die als leukozytoklastische Vaskulitis bezeichnet wird), schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer

Schock) und niedrige Blutzuckerspiegel. Es wurde außerdem über gelegentliches Auftreten von Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut) berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Karvea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Karvea enthält

- Der Wirkstoff ist Irbesartan. Jede Tablette Karvea 150 mg enthält 150 mg Irbesartan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Titandioxid (E 171), Macrogol 3000, Carnaubawachs. Siehe Abschnitt 2. „Karvea enthält Lactose“.

Wie Karvea aussieht und Inhalt der Packung

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

Karvea 150 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Filmtablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex – Frankreich

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30–36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 – Frankreich

SANOFI-AVENTIS, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona) - Spanien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Karvea 300 mg Filmtabletten
Irbesartan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?
3. Wie ist Karvea einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Karvea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Karvea und wofür wird es angewendet?

Karvea gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bekannt sind. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die sich an Rezeptoren der Blutgefäße bindet und so zu einer Gefäßverengung führt. Das Ergebnis ist ein Blutdruckanstieg. Karvea verhindert die Bindung von Angiotensin II an diese Rezeptoren und bewirkt so eine Entspannung der Blutgefäße und eine Senkung des Blutdrucks. Karvea verlangsamt die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes.

Karvea wird bei erwachsenen Patienten angewandt,

- um einen hohen Blutdruck (*essenzielle Hypertonie*) zu behandeln,
- zum Schutz der Niere bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2, bei denen im Labor eine eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Karvea beachten?

Karvea darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Irbesartan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- während der **letzten 6 Monate einer Schwangerschaft**.
(Es wird empfohlen, Karvea auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.)
- wenn Sie **Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und** mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden..

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Karvea einnehmen und **wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:**

- wenn Sie an **starkem Erbrechen oder Durchfall** leiden,
- wenn Sie an **Nierenproblemen** leiden,
- wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden,
- wenn Sie Karvea zur Behandlung einer **diabetischen Nierenerkrankung** erhalten, in diesem Fall wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, vor allem zur Bestimmung der Kaliumspiegel bei schlechter Nierenfunktion,

- wenn Sie einen **niedrigen Blutzuckerspiegel** entwickeln (Anzeichen können Schwitzen, Schwäche, Hunger, Schwindel, Zittern, Kopfschmerzen, Hitzegefühl oder Blässe, Taubheitsgefühl, schneller, pochender Herzschlag sein), insbesondere wenn Sie wegen Diabetes behandelt werden,
- wenn bei Ihnen eine **Operation ansteht** oder Sie **Narkosemittel erhalten sollen**,
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben
 - Aliskiren

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie nach der Einnahme von Karvea Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall haben. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Karvea nicht selbstständig.

Siehe auch Abschnitt „Karvea darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). Die Einnahme von Karvea in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Missbildungen bei Ihrem ungeborenen Kind führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

Einnahme von Karvea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „Karvea darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Blutuntersuchungen können notwendig sein, wenn Sie

- Kaliumpräparate,
- kaliumhaltige Salzersatzpräparate,
- kaliumsparende Arzneimittel (wie z. B. bestimmte harntreibende Arzneimittel),
- lithiumhaltige Arzneimittel,
- Repaglinid (Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels) einnehmen.

Wenn Sie bestimmte Schmerzmittel, sogenannte nicht steroidale, entzündungshemmende Arzneimittel, einnehmen, kann die blutdrucksenkende Wirkung von Irbesartan gemindert werden.

Einnahme von Karvea zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Karvea kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Karvea vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Karvea in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Karvea darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen

werden, da die Einnahme von Karvea in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Karvea wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Karvea Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Während der Behandlung eines hohen Blutdrucks können jedoch Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Falls Sie dies feststellen, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Karvea enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit (z. B. Lactose, d. h. Milchzucker) leiden.

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

3. Wie ist Karvea einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Karvea ist nur **zur Einnahme** bestimmt. Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Sie können Karvea unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Sie sollten Ihre Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einnehmen. Es ist sehr wichtig, dass Sie Karvea einnehmen, solange es Ihr Arzt Ihnen verordnet.

▪ **Patienten mit hohem Blutdruck**

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 1-mal täglich 150 mg begonnen. Je nach Ansprechen Ihres Blutdrucks kann die Dosierung später auf 1-mal täglich 300 mg erhöht werden.

▪ **Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung**

Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Typ-2-Diabetes liegt die bevorzugte Erhaltungsdosis zur Behandlung einer damit verbundenen Nierenerkrankung bei 300 mg 1-mal täglich.

Der Arzt kann Patienten, z. B. solchen, die sich einer **Blutwäsche (Hämodialyse)** unterziehen müssen, oder **Patienten über 75 Jahre**, eine niedrigere Dosis – insbesondere bei Therapiebeginn – empfehlen.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung sollte 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Karvea sollte Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Wenn ein Kind einige Tabletten geschluckt hat, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Karvea eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Karvea vergessen haben

Wenn Sie versehentlich vergessen haben, die tägliche Dosis einzunehmen, sollten Sie die Behandlung wie verordnet fortsetzen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und ärztliche Behandlung erfordern.

Wie bei ähnlichen Arzneimitteln wurden bei Patienten, die Irbesartan einnahmen, seltene Fälle von allergischen Hautreaktionen (Ausschlag, Juckreiz) und Schwellungen im Gesicht, der Lippen und/oder der Zunge berichtet. Sollten Sie irgendeines dieser Anzeichen bei sich bemerken oder wenn Sie plötzlich schlecht Luft bekommen, **nehmen Sie Karvea nicht mehr ein und verständigen Sie sofort einen Arzt.**

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

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien für mit Karvea behandelte Patienten berichtet wurden, waren:

- Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Wenn Sie an hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung leiden, können die Kaliumwerte in Blutuntersuchungen erhöht sein.
- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Erschöpfung, in Blutuntersuchungen können Werte für die Kreatinkinase (CK), ein Leitenzym für die Diagnose von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur, erhöht sein. Bei Patienten mit hohem Blutdruck und Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit einer Nierenerkrankung wurden außerdem Schwindel nach dem Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, niedriger Blutdruck beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position, Schmerzen in Gelenken oder Muskeln und erniedrigte Spiegel eines Proteins in den roten Blutzellen (Hämoglobin) berichtet.
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): erhöhter Herzschlag, Hitzegefühl, Husten, Durchfall, Verdauungsstörungen/Sodbrennen, sexuelle Dysfunktion (Probleme mit der sexuellen Leistungsfähigkeit), Brustschmerzen.
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): intestinales Angioödem: eine Schwellung im Darm mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Einige unerwünschte Wirkungen wurden seit der Markteinführung von Karvea berichtet.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit sind: Drehschwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Ohrenklingen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Gelenken und Muskeln, verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie – Anzeichen können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Schwindel und Blässe sein), verminderte Anzahl an Blutplättchen, gestörte Leberfunktion, erhöhte Kaliumwerte im Blut, beeinträchtigte Nierenfunktion, bevorzugt die Haut betreffende Entzündungen der kleinen Blutgefäße (eine Störung, die als leukozytoklastische Vaskulitis bezeichnet wird) schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer

Schock) und niedrige Blutzuckerspiegel. Es wurde außerdem über gelegentliches Auftreten von Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder der weißen Augenhaut) berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Karvea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf dem Blister angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Karvea enthält

- Der Wirkstoff ist Irbesartan. Jede Tablette Karvea 300 mg enthält 300 mg Irbesartan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Titandioxid (E 171), Macrogol 3000, Carnaubawachs. Siehe Abschnitt 2. „Karvea enthält Lactose“.

Wie Karvea aussieht und Inhalt der Packung

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

Karvea 300 mg Filmtabletten stehen in Blisterpackungen zu 14, 28, 30, 56, 84, 90 oder 98 Filmtabletten zur Verfügung. Des Weiteren stehen Packungen zu 56 x 1 Filmtablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen für den Gebrauch im Krankenhaus zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

Hersteller

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex – Frankreich

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30–36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 – Frankreich

SANOFI-AVENTIS, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona) - Spanien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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