

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Irbesartan Pfizer 75 mg compresse  
Irbesartan Pfizer 150 mg compresse  
Irbesartan Pfizer 300 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 75 mg di irbesartan.  
Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan.  
Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

#### Irbesartan Pfizer 75 mg compresse

Compresse biconvesse non rivestite, di forma ovale, di colore da bianco a biancastro, con impresso "H 28" su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni sono 10,8 mm x 5,7 mm.

#### Irbesartan Pfizer 150 mg compresse

Compresse biconvesse non rivestite, di forma ovale, di colore da bianco a biancastro, con impresso "H 29" su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni sono 13,7 mm x 7,3 mm.

#### Irbesartan Pfizer 300 mg compresse

Compresse biconvesse non rivestite, di forma ovale, di colore da bianco a biancastro, con impresso "H 30" su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni sono 17,3 mm x 9,2 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.  
Trattamento della malattia renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2, come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg una volta al giorno, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Irbesartan Pfizer alla dose da 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco di 24 ore, rispetto alla dose da 75 mg. Tuttavia, si potrebbe prendere in considerazione l'inizio della terapia con una dose da 75 mg, in particolar modo nei pazienti sottoposti a emodialisi e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con una dose da 150 mg una volta al giorno, il dosaggio può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare, l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con irbesartan (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio sui reni dell'irbesartan nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedi paragrafo 5.1).

Insufficienza renale: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica grave.

Pazienti anziani: sebbene nei pazienti di età superiore ai 75 anni debba essere preso in considerazione di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non è necessario l'aggiustamento della dose.

Pazienti in età pediatrica: irbesartan non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2)

Modo di somministrazione: la compressa deve essere ingerita con una quantità sufficiente di liquido (es. un bicchiere di acqua). La compressa può essere presa indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).  
Secondo e terzo mese di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

Deplezione del volume intravascolare: si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose, nei pazienti volume e/o sodio-depleti in seguito a intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima dell'inizio della somministrazione di Irbesartan Pfizer.

Iperensione renale-vascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia stato documentato con irbesartan, un effetto simile deve essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina-II.

Insufficienza renale e trapianto di rene: quando Irbesartan Pfizer viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione in pazienti con trapianto renale recente.

Pazienti ipertesi con diabete di tipo II e patologia renale: dai dati di uno studio effettuato su pazienti con patologia renale avanzata risulta che gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di razza bianca (vedere paragrafo 5.1).

Iperpotassemia: come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, si può manifestare iperpotassemia durante il trattamento con Irbesartan Pfizer, specialmente in presenza di disfunzione renale, proteinuria franca a causa della malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda, nei pazienti a rischio, un monitoraggio stretto dei livelli sierici di potassio (vedi paragrafo 4.5).

Litio: la combinazione di litio e Irbesartan Pfizer è sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi aortica o mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come accade con altri vasodilatatori, speciale attenzione è richiesta per pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'utilizzo di Irbesartan Pfizer è sconsigliato.

Generale: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta. Come accade con qualsiasi agente antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus. Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli di altre razze, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di casi di bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti in età pediatrica: irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni di età, ma i dati attuali, in attesa che se ne rendano disponibili di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Diuretici e altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque Irbesartan Pfizer è stato somministrato senza problemi in combinazione con altri medicinali antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan (vedere paragrafo 4.4).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: sulla base dell'esperienza nell'utilizzo di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri medicinali che possano aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio e, pertanto, è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: incrementi reversibili nella concentrazione sierica di litio e casi di tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati riportati molto raramente con irbesartan. Pertanto, tale combinazione è sconsigliata (vedere

paragrafo 4.4). Se questa co-somministrazione risulta essere necessaria occorre monitorare accuratamente i livelli sierici di litio.

Medicinali anti-infiammatori non steroidei: quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in concomitanza a medicinali antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e medicinali antinfiammatori non steroidei non selettivi, NSAID), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE inibitori, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e NSAID può portare ad un incremento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico, particolarmente in pazienti con pre-esistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzionalità renale, da effettuare periodicamente in seguito.

Informazioni addizionali sulle interazioni dell'irbesartan: Negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e, in quota minore, per glucuronidazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza:

L'utilizzo di AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'utilizzo di AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo mese di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
---

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), rischi simili possono esistere anche per questa classe di medicinali. Nelle pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassemia). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### Allattamento:

Poiché non sono disponibili informazioni sull'utilizzo di irbesartan durante l'allattamento, l'assunzione di Irbesartan Pfizer è sconsigliata e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio stabiliti, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un bambino nato prematuro.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

Non sono stati condotti studi sugli effetti del medicinale sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Sulla base delle proprietà farmacodinamiche, è poco probabile che irbesartan influenzi questi fattori. Durante la guida e l'utilizzo di macchinari, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di vertigini o debolezza durante il trattamento.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati verso placebo in pazienti con ipertensione, l'incidenza totale di effetti indesiderati non è stata diversa fra irbesartan (56,2%) e placebo (56,5%). La sospensione dovuta a qualsiasi effetto indesiderato clinico o in laboratorio è stata meno frequente per pazienti trattati con irbesartan (3,3%) che con placebo (4,5%). L'incidenza di effetti indesiderati non è stata correlata alla dose (all'interno dell'intervallo di dosaggio raccomandato), al sesso, all'età, alla razza, o alla durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e normale funzionalità renale, sono stati riportati vertigini ortostatiche e ipotensione ortostatica nello 0,5% dei casi (cioè con frequenza non comune), ma in eccesso rispetto al placebo.

La seguente lista mostra gli effetti indesiderati del medicinale che sono stati riportati in studi clinici controllati verso placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno assunto irbesartan. Le voci contrassegnate con un asterisco (\*) si riferiscono alle reazioni avverse che sono state ulteriormente riportate in > 2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca e in eccesso rispetto al placebo.

La frequenza degli effetti indesiderati qui sotto riportata è definita usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ); non nota (non può essere stimata dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

##### Esami diagnostici:

Molto comune: iperpotassemia\* compare più spesso nei pazienti diabetici trattati con irbesartan che in quelli trattati con placebo. In pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzionalità renale normale, l'iperpotassemia ( $\geq 5,5$  meq/l) compare nel 29,4% dei pazienti nel gruppo irbesartan 300 mg e nel 22% dei pazienti nel gruppo placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca, l'iperpotassemia ( $\geq 5,5$  meq/l) compare nel 46,3% dei pazienti nel gruppo irbesartan e nel 26,3% dei pazienti nel gruppo placebo.

Comune: incrementi significativi nella creatina-chinasi plasmatica sono stati comunemente osservati (1,7%) nei pazienti trattati con irbesartan. Nessuno di questi incrementi è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nel 1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica avanzata trattati con irbesartan, è stato osservato un decremento non clinicamente significativo di emoglobina\*.

##### Patologie cardiache:

Non comune: tachicardia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: vertigini, vertigini ortostatiche\*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: tosse

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea/vomito

Non comune: diarrea, dispepsia/acidità

Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo:

Comune: dolore muscoloscheletrico\*.

Patologie vascolari:

Comune: ipotensione ortostatica\*

Non comune: vampate

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: fatica

Non comune: dolore toracico

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

I seguenti effetti indesiderati aggiuntivi sono stati riportati durante l'impiego successivo alla commercializzazione; questi sono derivati da segnalazioni spontanee e, pertanto, la frequenza di tali effetti indesiderati è non nota:

Patologie del sistema nervoso:

Mal di testa

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Tinnito

Patologie gastrointestinali:

Disgeusia

Patologie renali e urinarie:

Deficit di funzionalità renale, compresi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della pelle e sottocutanee:

Vasculite leucocitoclastica

Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo:

Artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad incrementi dei livelli di creatina-chinasi plasmatica), crampi muscolari

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Iperpotassemia

Patologie del sistema immunitario:

Reazioni di ipersensibilità quali angioedema, rash, orticaria

Patologie epato-biliari:

Epatite, disfunzione epatica

**Pazienti in età pediatrica:** in uno studio clinico randomizzato su 318 bambini e adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificati i seguenti effetti indesiderati correlati: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), vertigine (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio riportate sono state incrementi della creatinina (6,5%) ed elevati valori di creatinina-chinasi nel 2% dei bambini trattati.

#### 4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

L'esperienza in adulti esposti per 8 settimane a una dose maggiore di 900 mg/die non ha rivelato segni di tossicità. Le manifestazioni più probabili di sovradosaggio attese sono ipotensione e tachicardia; anche bradicardia può insorgere in caso di sovradosaggio.

Trattamento:

Non è disponibile alcuna specifica informazione riguardo il trattamento del sovradosaggio da irbesartan. Il paziente deve essere costantemente monitorato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. I rimedi suggeriti includono l'induzione di vomito e/o la lavanda gastrica. Il carbone attivato può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. Irbesartan non è rimosso per emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati.

Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, del recettore (tipo AT1) dell'angiotensina-II, attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori di tipo AT1, indipendentemente dall'origine o percorso di sintesi dell'angiotensina-II.

L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II e una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone.

La potassemia non viene invece sostanzialmente modificata dal solo irbesartan ai dosaggi raccomandati.

L'irbesartan non inibisce l'ACE (chinasasi II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

Effetti clinici:

Ipertensione

Irbesartan riduce la pressione arteriosa lasciando sostanzialmente inalterata la frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è correlata alla dose per mono-somministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi da 150-300 mg una volta al giorno riducono la pressione arteriosa rilevata in posizione supina o da seduti per tutto il periodo considerato (cioè fino a 24 ore dall'ultima dose), con una media maggiore fino a 8-13/5-8 mmHg (valori sistolici/diastolici) rispetto a quella rilevata con placebo. Il picco della riduzione pressoria è raggiunto entro 3-6 ore dalla somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, la riduzione della pressione arteriosa dopo 24 ore è ancora circa il 60-70% rispetto al corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose da 150 mg in mono-somministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva per 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di farmaco in due dosi separate.

L'effetto antipertensivo dell'irbesartan è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Gli effetti antipertensivi sono mantenuti durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione della terapia, la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" dell'ipertensione.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici sono additivi.

In pazienti non adeguatamente controllati a cui è somministrato irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in mono-somministrazione giornaliera, produce un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (valori sistolici/diastolici).

L'efficacia dell'irbesartan non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, i pazienti ipertesi di razza nera notoriamente hanno una risposta significativamente inferiore alla mono-terapia con irbesartan.

Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca. Non è presente un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

La riduzione della pressione arteriosa con la somministrazione di dosi mirate da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta) di irbesartan è stata valutata per un periodo di 3 settimane in 318 bambini e adolescenti ipertensivi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione), di età compresa fra i 6 e i 16 anni. Alla fine delle 3 settimane, la riduzione media dalla linea di base nella variabile di efficacia primaria, misurata come pressione arteriosa sistolica da seduti (SeSBP) è di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media) e 13,2 mmHg (dose alta). Non è stata evidenziata alcuna significativa differenza fra le dosi. La variazione media della pressione arteriosa diastolica da seduti (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel periodo successivo di 2 settimane nel quale i pazienti sono stati nuovamente randomizzati al medicinale o al placebo, risulta che i pazienti con placebo hanno avuto un incremento di 2,4 mmHg della SeSBP e di 2,0 mmHg della SeDBP, comparati rispettivamente con variazioni di +0,1 e -0,3 mmHg nei pazienti che hanno ricevuto le varie dosi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

#### Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale

Lo studio "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale in pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca. L'IDNT era uno studio controllato di mortalità e morbilità, in doppio cieco che ha confrontato irbesartan, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di irbesartan sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria  $\geq$  900 mg/die e creatinina sierica fra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di irbesartan, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo,



come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (es. diuretici,  $\beta$ -bloccanti,  $\alpha$ -bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata  $\leq 135/85$  mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella pressione arteriosa sistolica se la pressione iniziale era  $> 160$  mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo di pressione arteriosa, mentre la percentuale è stata rispettivamente del 76% e 78% nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ( $p = 0,024$ ) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ( $p = 0,006$ )]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione della malattia renale terminale (ESRD) e una significativa riduzione nel raddoppio nella creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione arteriosa basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia del trattamento. Nelle donne e nei pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali o non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si sia osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus, mentre l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia, per questi risultati nelle donne, non è stata identificata alcuna spiegazione.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che l'irbesartan 300 mg rallenta la progressione verso la proteinuria franca nei pazienti con microalbuminuria. L'IRMA 2 era uno studio di morbilità controllato verso placebo, in doppio cieco, su 590 pazienti con diabete con tipo 2, microalbuminuria (30 – 300 mg/die) e funzionalità renale normale (creatinina sierica  $\leq 1,5$  mg/dl negli uomini e  $< 1,1$  mg/dl nelle donne). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) di irbesartan sulla progressione a proteinuria clinica (franca) (tasso di escrezione urinaria di albumina (UAER)  $> 300$  mg/die e un aumento dello stesso UAER di almeno il 30% rispetto al basale). L'obiettivo predefinito in termini di pressione era  $\leq 135/85$  mmHg. Altri medicinali antipertensivi (ad esclusione degli ACE inibitori, degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II e dei calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti, al bisogno, per consentire il raggiungimento della pressione desiderata. Mentre in tutti i gruppi è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, pochi soggetti nel gruppo irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al gruppo placebo (14,9%) o al gruppo irbesartan 150 mg (9,7%) hanno raggiunto l'endpoint della proteinuria franca, dimostrando una riduzione del rischio relativo del 70% rispetto al placebo ( $p = 0,0004$ ) per le dosi più elevate. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento della progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di due anni. La regressione alla normo-albuminuria ( $< 30$  mg/die) è stata più frequente nel gruppo irbesartan 300 mg (34%) rispetto al gruppo placebo (21%).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno fornito valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame con le proteine plasmatiche è approssimativamente pari al 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata nel plasma è attribuibile a irbesartan non modificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucuronazione.

Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che l'irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il citocromo P450-enzima CYP2C9; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della mono-somministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute mono-somministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e  $C_{\max}$  dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan  $^{14}\text{C}$ , il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di medicinale viene escreta nelle urine come irbesartan non modificato.

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione singola e multipla di dosi giornaliere di irbesartan (2 mg/kg) fino ad un massimo dosaggio giornaliero di 150 mg per quattro settimane. Dei 23 bambini, 21 sono stati valutati per confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove bambini avevano tra i 6 e i 12 anni di età). I risultati hanno mostrato che la  $C_{\max}$ , l'AUC e i livelli di clearance erano comparabili con quelli osservati in pazienti adulti ai quali erano stati somministrati 150 mg di irbesartan al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan nel plasma (18%) è stato osservato dopo mono somministrazioni giornaliere ripetute.

Insufficienza renale: in pazienti con insufficienza renale o sottoposti a emodialisi, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non è rimosso per emodialisi.

Insufficienza epatica: in pazienti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con grave insufficienza epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è presente alcuna evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito).

A dosi molto alte ( $\geq 500$  mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono state indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari ( $\geq 90$  mg/kg/die nei ratti,  $\geq 10$  mg/kg/die nei macachi). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato diidrato  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Ipromellosa  
Polisorbato 80  
Talco  
Silice colloidale anidra  
Sodio stearilfumarato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Blister chiaro in PVC/PVDC – foglio di alluminio:  
Confezioni da: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse.

Flacone in HDPE:  
Confezioni da: 30 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 - Latina

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041537010/M - "75 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537022/M - "75 mg compresse" 10 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537034/M - "75 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537046/M - "75 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537059/M - "75 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537061/M - "75 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537073/M - "75 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537085/M - "75 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537097/M - "75 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537109/M - "75 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537111/M - "75 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537123/M - "75 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537135/M - "75 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041537147/M - "75 mg compresse" 500 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041537150/M - "150 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537162/M - "150 mg compresse" 10 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537174/M - "150 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537186/M - "150 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537198/M - "150 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537200/M - "150 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537212/M - "150 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537224/M - "150 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537236/M - "150 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537248/M - "150 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537251/M - "150 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537263/M - "150 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537275/M - "150 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041537287/M - "150 mg compresse" 500 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041537299/M - "300 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537301/M - "300 mg compresse" 10 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537313/M - "300 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537325/M - "300 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537337/M - "300 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537349/M - "300 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537352/M - "300 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537364/M - "300 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC n. 041537376/M - "300 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537388/M - "300 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537390/M - "300 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537402/M - "300 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
AIC n. 041537414/M - "300 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
AIC n. 041537426/M - "300 mg compresse" 500 compresse in flacone HDPE

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31/08/2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

08/2012

Agenzia Italiana del Farmaco