

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film.

Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene 15,34 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 12.5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene 30.68 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene 30.68 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore pesca, di forma ovale, rivestita con film, biconvessa con impresso 'IH' su un lato e '1' sull'altro.

Compressa di colore pesca, di forma ovale, rivestita con film, biconvessa con impresso 'IH' su un lato e '2' sull'altro.

Compressa di colore marrone, di forma ovale, rivestita con film, biconvessa con impresso 'IH' su un lato e '3' sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

La terapia di associazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti può essere preso una volta al giorno, con o senza cibo.

Un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (es. irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

Se clinicamente appropriato può essere preso in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa:

- Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'idroclorotiazide o dall'irbesartan 150 mg da soli;
- Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati dall'irbesartan 300 mg o da Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti 300 mg/12,5 mg.

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati. Quando necessario, Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale: per la presenza del componente idroclorotiazide, Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti non è raccomandato in pazienti con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili alle tiazidi. Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica: Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti non è indicato in pazienti con compromissione epatica grave. Le tiazidi devono essere usate con cautela nei pazienti con compromissione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti nei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani: nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti.

Pazienti pediatrici: l'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia.

#### 4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1) o ad sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi

#### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Ipotensione - Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione, l'associazione di irbesartan/ idroclorotiazide è stata raramente associata ad ipotensione sintomatica. L'ipotensione sintomatica può manifestarsi nei pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale del singolo rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti viene usato in pazienti con compromissione renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati relativi alla somministrazione di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti in pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti non deve essere usato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con compromissione renale si può riscontrare azotemia indotta dai diuretici tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  ml/min. Tuttavia nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min, ma < 60 ml/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

Compromissione epatica: una particolare attenzione è richiesta quando le tiazidi vengono somministrate ai pazienti con compromissione della funzionalità epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma

epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti nei pazienti con compromissione epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini: l'uso delle tiazidi può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un adattamento delle dosi di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con le tiazidi un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei diuretici tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente in Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.

In alcuni pazienti in terapia con le tiazidi si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idro-elettrolitico sono: secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti sottoposti ad intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, per la presenza di irbesartan in Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e solitamente non richiede alcun trattamento.

Le tiazidi possono ridurre l'eliminazione urinaria di calcio e possono causare un aumento intermittente e lieve nei livelli di calcio sierico in assenza di disturbi accertati del metabolismo del calcio. Una spiccata ipercalcemia può rivelare un iperparatiroidismo non manifesto. La terapia con le tiazidi deve essere interrotta prima di effettuare esami della funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia.

Litio: la combinazione di litio con Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Esame antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare risultati analitici positivi all'esame antidoping.

Avvertenze generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o con patologie renali, 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 per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili. Con l'uso dei diuretici tiazidici è stata descritta insorgenza e/o peggioramento del lupus erythematosus sistemico.

Con l'uso di diuretici tiazidici sono stati segnalati casi di reazioni da fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione da fotosensibilità, si raccomanda di interrompere la terapia. Se si ritiene necessario riprendere il trattamento, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o a quelli UVA artificiali.

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 un 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).

Lattosio: questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da

malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Miopia acuta e Glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso: i farmaci a base di sulfonamide o derivati dalla sulfonamide possono causare una reazione idrosincrasica, che risulta in una miopia transiente e in un glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Sebbene l'idroclorotiazide è un sulfonamide, sono stati segnalati finora con idroclorotiazide soltanto casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono l'insorgenza delle diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare che si presenta nel giro di poche ore entro la settimana iniziale della terapia con il farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare ad una perdita permanente della visione. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Se la pressione intraoculare rimane non controllata possono essere necessari rapidi trattamenti medici e chirurgici. Fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono comprendere una storia di allergia alla sulfamide o alla penicillina (vedere paragrafo 4.8).

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

Altri antipertensivi: l'effetto antipertensivo di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima, può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Simili effetti sono stati finora segnalati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi con aumento del rischio di tossicità da litio con Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti. Perciò, la combinazione di litio con Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Medicinali che influenzano i livelli di potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, è prevedibile che questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sia potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica). Di contro, in base all'esperienza con altri medicinali che riducono l'attività del sistema

renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia: quando Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti è somministrato in associazione con altri medicinali che sono influenzati da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Farmaci antinfiammatori non-steroidi: quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo. Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina-II e di farmaci antinfiammatori non steroidei può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente 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 funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide.

Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato del CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

*Alcool:* si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica;

*Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insulina):* può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4);

*Resine di colestiramina e colestipolo:* l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico; Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti deve essere assunto almeno un'ora prima o 4 ore dopo questi medicinali;

*Corticosteroidi, ACTH:* può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio;

*Glicosidi digitalici:* l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotta dalle tiazidi favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4);

*Farmaci antinfiammatori non steroidei:* in alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici;

*Amine pressorie (es. noradrenalina):* l'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso;

*Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina):* l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide;

*Medicinali antigottosi:* potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfipirazione può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo;

*Sali di calcio:* i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario somministrare supplementi di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza;

*Carbamazepina:* l'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato con il rischio di iponatremia sintomatica. Gli elettroliti devono essere controllati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere utilizzata un'altra classe di diuretici.

*Altre interazioni:* le tiazidi possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I farmaci anticolinergici (es. atropina, beperiden), possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. Le tiazidi possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantidina. Le tiazidi possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielosoppressivo.



## 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

### Gravidanza:

#### *Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):*

L'uso degli AIIRAs, non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRAs è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre 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), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. 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 un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs 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, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3). 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).

#### *Idroclorotiazide:*

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, squilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, nell'ipertensione gestazionale o nella preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, salvo che in rare eccezioni quando non possono essere utilizzati altri trattamenti.

Dato che Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti contiene idroclorotiazide, non se ne raccomanda l'uso durante il primo trimestre di gravidanza. Dovrebbe essere considerato il passaggio ad un appropriato trattamento alternativo prima di pianificare una gravidanza.

#### Allattamento al seno:

##### *Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)*

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti durante l'allattamento, Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

##### *Idroclorotiazide:*

L'idroclorotiazide è escreta in piccole quantità nel latte materno. Le tiazidi ad alte dosi possono inibire la produzione del latte causando intensa diuresi. L'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti durante l'allattamento non è raccomandato. Se Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute le più basse possibili.

#### Fertilità:

Irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti trattati e sulla loro prole fino a livelli di dose che inducono i primi segni di tossicità parentale (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Associazione irbesartan/idroclorotiazide:

Il 29,5% degli 898 pazienti ipertesi che hanno ricevuto vari dosaggi di Irbesartan e Idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg fino a 300 mg/25 mg), durante gli studi controllati verso placebo, ha avuto reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state: capogiro (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione anomala (1,4%). Inoltre, durante gli studi clinici, sono stati comunemente osservati aumento dell'azotemia (BUN) (2,3%), aumento della creatininchinasi (1,7%) e della creatinina (1,1%).

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse da segnalazioni spontanee ed osservate negli studi clinici controllati verso placebo.

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Tabella 1:</b> Reazioni avverse da studi clinici controllati verso placebo e segnalazioni *		
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Aumento dell'azotemia, aumento della creatinina e della creatininchinasi
	Non comune	Diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio
<i>Patologie cardiache</i>	Non comune	Sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Capogiro
	Non comune	Capogiro ortostatico
	Non nota	Cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non nota	Tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota	Tosse
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Nausea/vomito
	Non comune	Diarrea
	Non nota	Dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Comune	Minzione anomala
	Non nota	Compromissione della funzionalità renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non comune	Gonfiore delle estremità
	Non nota	Artralgia, mialgia
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non nota	Iperpotassiemia
<i>Patologie vascolari</i>	Non comune	Vampate
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Affaticamento
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, orticaria
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non comune	Icttero
	Non nota	Epatite, funzionalità epatica anomala
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido

\* La frequenza delle reazioni avverse riportate da segnalazioni spontanee è indicata come "non nota"

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti: in aggiunta alle reazioni avverse descritte sopra per la combinazione del prodotto, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse segnalate con i singoli componenti di Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti.

**Tabella 2:** Reazioni avverse segnalate con l'uso di **irbesartan** in monoterapia

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comune	Dolore toracico
---	------------	-----------------

**Tabella 3:** Reazioni avverse (indipendentemente dalla relazione col medicinale) segnalate con l'uso di **idroclorotiazide** in monoterapia

<i>Esami diagnostici</i>	Non nota	Disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache</i>	Non nota	Aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Anemia aplastica, mielodepressione, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia

<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota	Vertigini, parestesie, stordimento, irrequietezza
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non nota	Visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota	Difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non nota	Pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota	Nefrite interstiziale, disfunzione renale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	Non nota	Reazioni anafilattiche, necrosi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculiti, vasculiti cutanee), reazioni cutanee simil-lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Debolezza, spasmi muscolari
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Ipotensione posturale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	Febbre
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota	Icttero (ittero colestatico intraepatico)
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non nota	Depressione, disturbi del sonno

Gli eventi avversi dose dipendenti dell'idroclorotiazide (soprattutto disordini elettrolitici) possono aumentare con l'incremento graduale del suo dosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti. Il paziente deve essere attentamente monitorato. Il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o

lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le principali manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni medicinali anti-aritmici.

Irbesartan non è dializzabile. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è nota.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni

Codice ATC: C09D A04.

Irbesartan e Idroclorotiazide Esseti è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan è un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore dei singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento dei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. Le tiazidi agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e

diminuzione del potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco si presenta circa alla quarta ora, e l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'interno del range terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva dose-dipendente della pressione arteriosa. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in monosomministrazione giornaliera in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia ha determinato una ulteriore riduzione di 6,1 mmHg della pressione arteriosa diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione).

L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Dati clinici limitati (7 su 22 pazienti) suggeriscono che i pazienti non controllati con la combinazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con la combinazione 300 mg/25 mg. In questi pazienti è stato osservato un effetto ipotensivo superiore sia sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) che sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) (rispettivamente 13,3 e 8,3 mmHg).

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mmHg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato del 68% e del 76% per irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e irbesartan/idroclorotiazide 300 mg/12,5 mg, rispettivamente. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con gli abbassamenti sicuri ed efficaci ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto una ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, rispetto al placebo, di 11,1/7,2 mmHg. L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno. Sebbene non specificatamente studiato con irbesartan/idroclorotiazide, l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto della combinazione di irbesartan ed idroclorotiazide sulla morbilità e la mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

L'efficacia di irbesartan/idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti neri ipertesi rispondono notevolmente meno ad irbesartan in monoterapia. Quando irbesartan viene somministrato insieme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

L'efficacia e la sicurezza di irbesartan/idroclorotiazide come terapia iniziale per l'ipertensione grave (definita come SeDBP  $\geq$  110 mmHg) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, con controllo attivo, di 8 settimane e a bracci paralleli. Un totale di 697 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2 a 1 a ricevere o irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg o irbesartan 150 mg che veniva titolato sistematicamente (prima di trovare la risposta alla dose minima) e dopo una settimana di irbesartan/idroclorotiazide 300 mg/25 mg o irbesartan 300 mg, rispettivamente.

Lo studio ha reclutato 58% pazienti di sesso maschile. L'età media dei pazienti era di 52,5 anni, il 13% era  $\geq$  65 anni di età e solo il 2% era  $\geq$  75 anni di età. Il dodici per cento (12%) dei pazienti era diabetico, il 34% era dislipidemico e la patologia cardiovascolare più frequente era l'angina pectoris stabile presente nel 3,5% dei soggetti studiati.

L'obiettivo primario di questo studio era confrontare la percentuale di pazienti in cui la SeDBP raggiungeva il controllo (SeDBP < 90 mmHg) dopo 5 settimane di trattamento. Nel quarantasette per cento (47,2%) dei pazienti in terapia combinata si raggiungeva una SeDBP < 90 mmHg rispetto al 33,2% dei pazienti del gruppo irbesartan ( $p = 0,0005$ ). La pressione media di base era approssimativamente di 172/113 mmHg in ciascun gruppo di trattamento e si verificava una riduzione dell' SeSBP/SeDBP a 5 settimane di 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg rispettivamente per il gruppo irbesartan/idroclorotiazide e irbesartan in monoterapia ( $p < 0,0001$ ).

Il tipo e l'incidenza degli effetti avversi registrata per i pazienti trattati con la terapia combinata era simile al profilo degli eventi avversi per i pazienti in monoterapia. Durante le 8 settimane di trattamento, non sono stati segnalati casi di sincope in entrambi i gruppi trattati. Si sono verificati 0,6% e 0% di casi di ipotensione e 2,8% e 3,1% casi di capogiro come eventi avversi segnalati nel gruppo di pazienti in terapia combinata e in monoterapia, rispettivamente.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di alcuno dei due medicinali.



Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di irbesartan/idroclorotiazide, la biodisponibilità orale assoluta è rispettivamente, del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di irbesartan/idroclorotiazide. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 96% con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per l'idroclorotiazide è del 68%, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10-600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3,0-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori 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 Cmax dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari a 80-85% della radioattività plasmatica rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi in vitro indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima CYP2C9; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile. L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan  $^{14}\text{C}$ , il 20% circa della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Compromissione renale: in soggetti con compromissione renale o in pazienti emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi. Viene riportato che nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Compromissione epatica: in soggetti con cirrosi da lieve a moderata, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica grave.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione irbesartan e idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano. Le seguenti modificazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state anche osservate con uno dei due medicinali in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatinemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;

- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista

dell'angiotensina-II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano segni di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate ( $\geq 500$  mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari 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 e  $\geq 10$  mg/kg/die nei macachi). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo. Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

In studi condotti su ratti maschi e femmine dosi orali di irbesartan non hanno influenzato la fertilità e la capacità riproduttiva, causando invece qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/die), compresa la mortalità alla dose più elevata. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti, o feti vivi. Irbesartan non ha influenzato la sopravvivenza, lo sviluppo, o la riproduzione della prole. Gli studi su animali indicano che l'irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

Gli studi con irbesartan condotti 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 ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene evidenze non certe di genotossicità e carcinogenicità siano state osservate in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza di impiego nell'uomo con idroclorotiazide non ha evidenziato una correlazione tra il suo impiego e un aumento di neoplasie.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Crospovidone  
Copovidone  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa 15 cps (E464)  
Lattosio monoidrato  
Titanio biossido (E171)  
Macrogol 3000  
Cera Carnauba  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)

Film di rivestimento:

Ipromellosa 15 cps (E464)  
Lattosio monoidrato  
Titanio biossido (E171)  
Macrogol 3000  
Cera Carnauba  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)

Film di rivestimento:

Ipromellosa 15 cps (E464)  
Lattosio monoidrato  
Titanio biossido di titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Cera Carnauba  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido nero (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

21 mesi

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in Alu-Alu e PVC-PVdC/Alu (bianco opaco)  
Dimensione delle confezioni: 28, 56 o 98 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto 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**

Esseti Farmaceutici s.r.l.  
via Raffaele De Cesare 7  
80132 Napoli  
Italia

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

041790015 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28  
Compresse In Blister Al/Al  
041790027 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56  
Compresse In Blister Al/Al  
041790039 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98  
Compresse In Blister Al/Al  
041790041 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28  
Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790054 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56  
Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790066 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98  
Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790078 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28  
Compresse In Blister Al/Al  
041790080 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56  
Compresse In Blister Al/Al  
041790092 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98  
Compresse In Blister Al/Al  
041790104 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28  
Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790116 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56  
Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790128 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98  
Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790130 - "300 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse  
In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790142 - "300 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse  
In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790155 - "300 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse  
In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041790167 - "300 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse  
In Blister Al/Al  
041790179 - "300 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse  
In Blister Al/Al

041790181 - "300 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse  
In Blister Al/Al

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco