

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 47,5 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e 0,24 mg di lecitina di soia.

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 106,9 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e 0,48 mg di lecitina di soia.

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 95 mg di lattosio (come lattosio monoidrato) e 0,48 mg di lecitina di soia..

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Di colore pesca, biconvessa, di forma ovale, con una linea impressa (diametro approssimativo 6,6 x 12,6 mm).

Di colore pesca, biconvessa, di forma ovale, con una linea impressa (diametro approssimativo 8,0 x 16,6 mm).

Di colore marrone, biconvessa, di forma ovale, con una linea impressa (diametro approssimativo 8,0 x 16,6 mm).

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa 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

Posologia

Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm compresse rivestite con film può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di 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 ratiopharm 150 mg/12.5 mg compresse rivestite con film 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 ratiopharm 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan 300 mg o da Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm 150 mg/12.5 mg compresse rivestite con film.*
- *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm 300 mg/25 mg compresse rivestite con film può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film.*

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm compresse rivestite con film* può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni Speciali

Insufficienza renale: per la presenza di idroclorotiazide, *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm compresse rivestite con film* non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Insufficienza epatica: *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm compresse rivestite con film* non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm compresse rivestite con film* nei pazienti con lieve o moderata disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani: nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm compresse rivestite con film*.

Popolazione pediatrica: l'uso di *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm compresse rivestite con film* non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità verso i principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1) o verso altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide) o alla soia, alle nocciole americane
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia
- *Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi*

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione – Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm* è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di una intensa terapiadiuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm*.

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 con mono-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 ratiopharm*, un effetto simile è prevedibile.

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

Insufficienza epatica: una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidici vengono somministrati ai pazienti con insufficienza 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 ratiopharm* nei pazienti con insufficienza 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, 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 ratiopharm* non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini: l'uso dei tiazidici 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 i tiazidici 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 ratiopharm*, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.

In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici 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.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idroelettrolitico sono: secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, 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 massimo 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 Idroclorotiazideratiopharm può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale e/o scompenso cardiaco, 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 ratiopharm (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 non richiede alcun trattamento.

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

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia.

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

Test Anti-doping:

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale potrebbe dare risultati positivi all'esame anti-doping.

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 scompenso cardiaco congestizio 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 riportati casi di reazioni da fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione da fotosensibilizzazione, 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 della Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso: farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivati da sulfonamide possono causare una reazione di iodiosincrasia, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Sebbene l'idroclorotiazide è una sulfamide, finora sono stati riportati solo casi isolati di glaucoma acuto angolo chiuso con idroclorotiazide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgo. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Altri antipertensivi: l'effetto antipertensivo di Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm 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 riportati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm. Perciò, la combinazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm 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, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe 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 ratiopharm è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glucosidi digitatici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Medicinali antinfiammatori non-steroidi: quando gli antagonisti dell'angiotensina-II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e FANS), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina-II e di FANS 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 glucuronizzazione. 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);

Colestiramina e colestipol: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico. Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm 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 dai tiazidici 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, sodiuretici 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 sulfinpirazone 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), la calcemia deve essere controllata 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;

Altre interazioni: i tiazidici 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. I tiazidici possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantidina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs):

L'uso degli AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo e 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 AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve essere iniziare una terapia alternativa.

E' 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 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:

C'è un'esperienza limitata relativa all'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali non sono sufficienti.

L'Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti sul feto e sul neonato quali ittero, disturbi del bilancio elettrolitico, e trombocitopenia.

L'Idroclorotiazide non deve essere usato per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico nel corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza ad eccezione di rare situazioni dove nessun trattamento può essere preso in considerazione.

Dato che Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm contiene idroclorotiazide, non se ne raccomanda durante il primo trimestre di gravidanza. Il passaggio ad un appropriato trattamento alternativo deve essere effettuato prima di pianificare una gravidanza.

Allattamento:

Antagonisti del recettore dell'Angiotensina (AIIRA):

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm durante l'allattamento, Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm 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 l'irbesartan o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano 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:

Idroclorotiazide è escreto nel latte materno in piccole quantità. I tiazidi ad alte dosi possono inibire la produzione del latte causando intensa diuresi. L'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm durante l'allattamento non è raccomandato. Se Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm 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 ai 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 ratiopham influenzino 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

Combinazione irbesartan/idroclorotiazide:

Il 29,5% degli 898 pazienti ipertesi che hanno ricevuto vari dosaggi di irbesartan/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 riportate sono state: capogiro (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione anormale (1,4%). Inoltre, durante gli studi clinici, sono stati comunemente osservati iperazotemia (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 (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti

indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

*Tabella 1: Reazioni avverse da Studi clinici controllati verso placebo e Segnalazioni spontanee **

<i>Esami diagnostici:</i>	<i>Comune:</i>	<i>iperazotemia (BUN), aumento della creatinina e della creatinichinasi</i>
	<i>Non comune:</i>	<i>diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio</i>
<i>Patologie cardiache:</i>	<i>Non comune:</i>	<i>sincope, ipotensione, tachicardia, edema</i>
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	<i>Comune:</i>	<i>capogiro</i>
	<i>Non comune:</i>	<i>capogiro ortostatico</i>
	<i>Non nota:</i>	<i>cefalea</i>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>tinnito</i>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>tosse</i>
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	<i>Comune:</i>	<i>nausea/vomito</i>
	<i>Non comune:</i>	<i>diarrea</i>
	<i>Non nota:</i>	<i>dispepsia, disgeusia</i>
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	<i>Comune:</i>	<i>disturbi della minzione</i>
	<i>Non nota:</i>	<i>alterazione della funzione renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)</i>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	<i>Non comune:</i>	<i>gonfiore delle estremità</i>
	<i>Non nota:</i>	<i>artralgia, mialgia</i>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>iperpotassiemia</i>
<i>Patologie vascolari:</i>	<i>Non comune:</i>	<i>vampate</i>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	<i>Comune:</i>	<i>affaticamento</i>
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria</i>
<i>Patologie epatobiliari:</i>	<i>Non comune:</i>	<i>ittero</i>
	<i>Non nota:</i>	<i>epatite, disfunzione epatica</i>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	<i>Non comune:</i>	<i>disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido</i>

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

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

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

Tabella 3: Reazioni avverse riportate con l'uso di idroclorotiazide in monoterapia

<i>Esami diagnostici:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi</i>
<i>Patologie cardiache:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>aritmie cardiache</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>anemia aplastica, mielodepressione, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia</i>
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione</i>
<i>Patologie dell'occhio:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso.</i>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)</i>
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito</i>
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>nefrite interstiziale, disfunzione renale</i>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculiti, vasculiti cutanee), reazioni cutanee simil-lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni di fotosensibilità, rash, orticaria</i>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>debolezza, spasmi muscolari</i>
<i>Patologie vascolari:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>Ipotensione posturale</i>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>febbre</i>
<i>Patologie epatobiliari:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>ittero (ittero colestatico intraepatico)</i>
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	<i>Non nota:</i>	<i>depressione, disturbi del sonno</i>

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm*. 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: C09DA04

Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan e 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. I tiazidici 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 e Idroclorotiazide ratiopharm* 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 e Idroclorotiazide ratiopharm* 150 mg/12,5 mg e *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm* 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 e Idroclorotiazide ratiopharm* 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 e *Idroclorotiazide ratiopharm* 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 e *Idroclorotiazide ratiopharm* 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 ($p < 0,0001$).

La qualità 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 riportati 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 riportati 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 entrambi.

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm* la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di *Irbesartan e Idroclorotiazide ratiopharm*. 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 di irbesartan 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 steady-state 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 (≥ 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}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}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.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza 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.

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

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione irbesartan/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 (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 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 (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 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.

Fertilità e capacità riproduttiva non sono state influenzate in studi su ratti maschi e femmine anche a dosi orali di irbesartan che causano qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg / kg / die), inclusa mortalità alla dose più alta. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti, o feti vivi. Irbesartan non ha influenzato sopravvivenza, sviluppo, o riproduzione della prole. Studi condotti negli animali indicano che l'irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio.

L'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

Ipromellosa

Croscarmellosso sodico

Cellulosa microcristallina

Sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa;

Polivinil alcol, parzialmente idrolizzato

Lecitina di soia

Macrogol

Ossido di ferro giallo (E 172)

Ossido di ferro nero (E 172)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Ossido di titanio (E 171)

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

PVC/PVDC/Al Blister

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Flaconi HDPE con cappuccio in PP o LDPE

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

PVC/PVDC/Al Blister

Confezione da:

14, 21, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film

Flaconi HDPE con cappuccio in PP o LDPE

Confezione da:

100 compresse rivestite con film

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

PVC/PVDC/Al Blister

Confezione da:

7, 10, 14, 21, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film

Flaconi HDPE con cappuccio in PP o LDPE

Confezione da:

100 compresse rivestite con film

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

PVC/PVDC/Al Blister

Confezione da:

7, 10, 14, 21, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film

Flaconi HDPE con cappuccio in PP o LDPE

Confezione da:

100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto 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

ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse, 3 89079 Ulm (Germania)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455015/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455027/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455039/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455041/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455054/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 56x1 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455066/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455078/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455080/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455092/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455128/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455130/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455142/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455155/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455167/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455179/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455181/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 56x1 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455193/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455205/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455217/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455229/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455231/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455243/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455256/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455268/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455270/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455282/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455294/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455306/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 56x1 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455318/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455320/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455332/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455344/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 041455357/M

150mg/12,5mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE A.I.C. n. 041455104/M

300mg/12,5mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE A.I.C. n. 041455116/M

300mg/25mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE A.I.C. n. 041455369/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2013

Agenzia Italiana del Farmaco