

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan Sandoz 75 mg compresse rivestite con film
Irbesartan Sandoz 150 mg compresse rivestite con film
Irbesartan Sandoz 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di irbesartan.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 6,14 mg di lattosio (come monoidrato)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 12,28 mg di lattosio (come monoidrato)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 24,56 mg di lattosio (come monoidrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

75 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film bianche, ovali, biconvesse, con l'incisione "75" su un lato e una linea di frattura sull'altro.

La linea di frattura serve solo ad agevolare la rottura della compressa per poterla deglutire più facilmente e non a dividerla in due parti uguali.

150 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film bianche, ovali, biconvesse, con l'incisione "150" su un lato e una linea di frattura sull'altro.

La linea di frattura serve solo ad agevolare la rottura della compressa per poterla deglutire più facilmente e non a dividerla in due parti uguali.

300 mg compresse rivestite con film:

Comprese rivestite con film bianche, ovali, biconvesse, con l'incisione "300" su un lato e una linea di frattura sull'altro.

La linea di frattura serve solo ad agevolare la rottura della compressa per poterla deglutire più facilmente e non a dividerla in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irbesartan Sandoz è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione essenziale.

E' indicato anche per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti ipertesi con diabete mellito di tipo 2, come parte di un trattamento a base di medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose usuale iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg una volta al giorno. Irbesartan alla dose di 150 mg una volta al giorno fornisce generalmente un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto alla dose di 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

Nei pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, è possibile aumentare il dosaggio di irbesartan a 300 mg, oppure possono essere aggiunti altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare, l'aggiunta di un diuretico come idroclorotiazide ha dimostrato un effetto additivo con irbesartan (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno, come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale.

La dimostrazione del beneficio sul rene di irbesartan nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nel corso dei quali irbesartan è stato usato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei soggetti con funzionalità renale compromessa non è necessario alcun aggiustamento della dose. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con compromissione epatica grave.

Anziani

Sebbene nei pazienti di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, in genere negli anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Irbesartan Sandoz nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Irbesartan Sandoz deve essere somministrato una volta al giorno, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di Irbesartan Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60ml/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Riduzione del volume intravascolare

Nei pazienti con deplezione di volume e/o sodio, a causa di un'intensa terapia diuretica, di una dieta iposodica, di diarrea o vomito, si può verificare ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose. Tali disturbi devono essere corretti prima della somministrazione di irbesartan.

Iperensione nefrovascolare

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Sebbene ciò non sia stato documentato nella terapia con irbesartan, un effetto simile deve essere previsto con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.

Compromissione renale e trapianto renale

Quando irbesartan viene usato in pazienti con compromissione della funzionalità renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di irbesartan in pazienti con trapianto renale recente.

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale

In un'analisi effettuata nell'ambito di uno studio condotto su pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti di irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti di razza non bianca (vedere paragrafo 5.1).

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperpotassiemia

Come con altri medicinali che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con irbesartan si può manifestare iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale, di proteinuria manifesta dovuta alla malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Nei pazienti a rischio si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Litio

La combinazione di litio e irbesartan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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

In genere i pazienti con aldosteronismo primario non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. L'uso di irbesartan non è pertanto raccomandato.

Avvertenze generali

Nei pazienti il cui tono vasale e la cui funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per esempio i pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologia renale di base, inclusa stenosi dell'arteria renale) il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con 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 (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus.

Pazienti di razza nera

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di razza non nera, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa nera (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, 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 accertata 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).

Avvertenze speciali riguardanti gli eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici ed altri agenti antipertensivi

Altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi di irbesartan; tuttavia irbesartan è stato somministrato senza problemi in combinazione con altri agenti antipertensivi, quali beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici potrebbe provocare, all'inizio della terapia con irbesartan, una condizione di ipovolemia e il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti contenenti Aliskiren e ACE inibitori

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio

In base all'esperienza con l'uso di altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (per esempio eparina) può provocare un incremento dei livelli sierici di potassio e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Questa combinazione non è pertanto raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Nel caso la combinazione si riveli necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci 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 non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico, in particolare nei pazienti con scarsa funzionalità renale preesistente. 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 prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale, che in seguito deve essere effettuato periodicamente.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan

Nel corso di studi clinici la farmacocinetica di irbesartan non è stata influenzata da idroclorotiazide. Irbesartan viene metabolizzato in prevalenza dal CYP2C9, e in misura minore mediante glucuronizzazione. Quando irbesartan è stato somministrato in concomitanza con warfarina, un medicinale metabolizzato dal CYP2C9, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative. Gli effetti degli induttori del CYP2C9, come rifampicina, sulla farmacocinetica di irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica di digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 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 piccolo 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 a trattamenti antipertensivi alternativi, 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 accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo

nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, 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 osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan Sandoz durante l'allattamento, Irbesartan Sandoz 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 o prematuri

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

I dati farmacologici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Irbesartan, somministrato fino a dosi che raggiungono i livelli a cui si manifestano i primi segni di tossicità materna, non ha effetto sulla fertilità dei ratti trattati e della loro prole (vedere paragrafo 5.3).

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

In base alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che irbesartan influenzi la capacità di guidare e di usare macchinari. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che, durante il trattamento, possono verificarsi vertigini o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di studi clinici controllati con placebo condotti su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con irbesartan (56,2%) non è stata diversa da quella rilevata nei soggetti trattati con placebo (56,5%). Le interruzioni della terapia dovute a un qualsiasi effetto indesiderato clinico o di laboratorio sono state meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non era correlata alle dosi (nel range posologico raccomandato), né a sesso, età, razza o durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, capogiro e ipotensione ortostatici sono stati segnalati nello 0,5% (cioè non comune) dei pazienti stessi, ma in misura superiore rispetto al placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni avverse segnalate negli studi clinici controllati verso placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno ricevuto irbesartan. Le voci contrassegnate con un asterisco (*) si riferiscono alle reazioni avverse che sono state ulteriormente segnalate in > 2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta e in misura superiore rispetto al placebo.

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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.

Sono elencate anche le reazioni avverse ulteriormente segnalate nell'esperienza post-marketing. Tali reazioni avverse derivano da segnalazioni spontanee.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni di ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, orticaria, reazione anafilattica, shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Iperpotassiemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, capogiri ortostatici(*)
	Non nota	Vertigine, cefalea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione ortostatica(*)
	Non comune	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea/vomito
	Non comune	Diarrea, dispepsia/bruciore di stomaco
	Non nota	Disgeusia

Patologie epatobiliari	Non comune	Ittero
	Non nota	Epatite, funzionalità epatica alterata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Vasculite leucocitoclastica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore muscoloscheletrico
	Non nota	Artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad aumento dei livelli plasmatici della creatina chinasi), crampi muscolari
Patologie renali e urinarie	Non nota	Funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Dolore toracico
Esami diagnostici	Molto comune	L'iperpotassiemia (*) si è verificata più spesso nei pazienti diabetici trattati con irbesartan rispetto a quelli trattati con placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, l'iperpotassiemia ($\geq 5,5$ mEq/l) si è verificata nel 29,4% dei pazienti nel gruppo irbesartan 300 mg e nel 22% dei pazienti nel gruppo placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta, l'iperpotassiemia ($\geq 5,5$ mEq/l) si è verificata nel 46,3% dei pazienti nel gruppo irbesartan e nel 26,3% dei pazienti nel gruppo placebo.
	Comune	Sono stati osservati aumenti significativi nella creatin chinasi plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan, è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina*,

	cl clinicamente non significativa.
--	------------------------------------

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato condotto su 318 bambini e adolescenti ipertesi di età compresa tra i 6 e i 16 anni, durante la fase in doppio cieco di tre settimane si sono verificate le seguenti reazioni avverse correlate: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiro (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo open-label di 26 settimane di questo studio clinico, le anomalie di laboratorio segnalate con maggiore frequenza sono state: incrementi della creatinina (6,5%) ed elevati valori di CK nel 2% dei bambini trattati.

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'esperienza nei soggetti adulti esposti a dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non ha evidenziato prove di tossicità. Le manifestazioni di sovradosaggio più probabili sono ritenute essere ipotensione e tachicardia; al sovradosaggio potrebbe essere associata anche bradicardia.

Trattamento

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da irbesartan. Il paziente dovrà essere strettamente controllato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina; bloccanti i recettori dell'angiotensina II, non associati.

Codice ATC: C09CA04.

Meccanismo d'azione

Irbesartan è un antagonista potente, attivo per somministrazione orale e selettivo dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT1). Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori di tipo AT1, 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 e una riduzione della concentrazione plasmatica di aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente alterata da irbesartan in monoterapia e ai dosaggi raccomandati. Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi II), un enzima che genera angiotensina II e degrada la bradichinina in metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività.

Efficacia clinica:

Iperensione

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa con minime alterazioni della frequenza cardiaca. Con la monosomministrazione quotidiana la riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente, con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del medicinale), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dalla somministrazione e l'effetto di riduzione viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, a 24 ore dalla somministrazione, la riduzione della pressione arteriosa era ancora il 60-70% circa del corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico.

Una monosomministrazione giornaliera di 150 mg ha prodotto risposte minime e medie nelle 24 ore simili a quelle derivate da una somministrazione due volte al giorno della stessa dose complessiva.

L'effetto antipertensivo di irbesartan risulta evidente entro 1-2 settimane, con l'effetto massimo che si manifesta entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Gli effetti antipertensivi vengono mantenuti nel corso di una terapia a lungo termine. In seguito alla sospensione della terapia la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stata osservata ipertensione di "rebound".

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di irbesartan e dei diuretici tiazidici sono additivi. Nei pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan in monoterapia, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) a irbesartan in monosomministrazione giornaliera produce un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa rispetto al placebo fino a un valore minimo di 7-10/3-6 mmHg (sistolica/diastolica).

L'efficacia di irbesartan non è influenzata dall'età o dal sesso. Come è il caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, i pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in concomitanza con una bassa dose di idroclorotiazide (per esempio 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera si avvicina a quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi titolati stabiliti di irbesartan da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata per un periodo di tre settimane su 318 bambini ed adolescenti, tra i 6 ed i 16 anni di età, ipertesi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia è stata per la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP) di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra questi dosaggi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di 2 settimane, durante il quale i pazienti sono stati ri-randomizzati o a principio attivo o a placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg di SeSBP e 2,0 mmHg di SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg in quelli trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale

L'"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca. L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato irbesartan, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di irbesartan sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/die e creatinina sierica tra 1 e 3 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di irbesartan, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata \leq 135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella PA sistolica se la pressione era $>$ 160 mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76% e 78% rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della

creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ($p= 0,024$) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ($p= 0,006$)]. Quando ciascun componente dell'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione dell'ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

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

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

periodo di due anni. La regressione alla normoalbuminuria (< 30 mg/die) è stata più frequente nel gruppo irbesartan 300 mg (34%) rispetto al gruppo placebo (21%).

Duplici blocco del sistema renina-aldosterone-angiotensina (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan.

Distribuzione

Il legame proteico è approssimativamente pari al 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucuronoconiugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi in vitro indicano che irbesartan è principalmente ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima CYP2C9. L'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Linearità/non linearità

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione singola e multipla di dosi giornaliere (2 mg/kg) fino a una dose giornaliera massima di 150 mg per quattro settimane. Di questi 23 bambini, 21 sono stati valutati per confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove bambini avevano tra i 6 e i 12 anni). I risultati hanno mostrato che la C_{\max} , l'AUC e i tassi di clearance erano comparabili con quelli osservati nei pazienti adulti che avevano ricevuto 150 mg di irbesartan

al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan nel sangue (18%) è stato osservato dopo una dose giornaliera ripetuta una volta.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale o in quelli emodializzati i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente alterati. Irbesartan non viene rimosso dall'emodialisi.

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicità sistemica o d'organo bersaglio a dosi clinicamente rilevanti. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte (≥ 500 mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono state indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del principio attivo che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti ≥ 90 mg/kg/die, nei macachi ≥ 10 mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza.

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non risultavano influenzate anche a dosi orali di irbesartan che causavano una qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/die), inclusa mortalità alle dosi più alte. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi luteo, impianti o feti vitali alle dosi più alte. Irbesartan non ha influenzato la sopravvivenza, lo sviluppo o la capacità riproduttiva della prole. Studi negli animali indicano che l'irbesartan radiomarcato è rintracciato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan viene escreto nel latte dei ratti che allattano.

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

materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Cellulosa microcristallina silicizzata
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa
Macrogol 6000
Titanio diossido (E171)
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo prima apertura:

Flacone: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in OPA/Alu/PVC/Alu e PVC/PVDC/Alu_e inserite in una scatola o confezionate in un flacone in HDPE con tappo a vite in PP.

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

Blister a dosi unitarie: 56x1 e 100x1 compresse rivestite con film.

Flacone: 100 e 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ S.p.A., Largo U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

"75 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836013

"75 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836025

"75 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836037

"75 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836049

"75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836052

"75 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836064

"75 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836076

"75 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836088

"75 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836090

"75 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836102

"75 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836114

"75 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836126

"75 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836138

"75 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836140

"75 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836153

"75 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836165

“75 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836177
“75 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836189
“75 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836191
“75 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836203
“75 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836215
“75 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836227
“75 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836239
“75 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836241
“150 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836254
“150 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836266
“150 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836278
“150 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836280
“150 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836292
“150 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836304
“150 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836316
“150 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836328
“150 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836330
“150 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836342
“150 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836355
“150 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836367
“150 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836379
“150 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836381
“150 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836393

“150 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836405

“150 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836417

“150 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836429

“150 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836431

“150 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836443

“150 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836456

“150 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836468

“150 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836470

“150 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836482

“300 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836494

“300 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836506

“300 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836518

“300 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836520

“300 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836532

“300 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836544

“300 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836557

“300 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836569

“300 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836571

“300 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836583

“300 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC
n. 040836595

“300 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 040836607

“300 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC
n. 040836619

“300 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC
n. 040836621

“300 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836633
“300 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836645
“300 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836658
“300 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836660
“300 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836672
“300 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836684
“300 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836696
“300 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836708
“300 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836710
“300 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040836722
“300 mg compresse rivestite con film” 56X1 compresse in blister monodose OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836734
“150 mg compresse rivestite con film” 56X1 compresse in blister monodose OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836746
“75 mg compresse rivestite con film” 56X1 compresse in blister monodose OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836759
“75 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister monodose OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836761
“150 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister monodose OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836773
“300 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister monodose OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040836785
“300 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister monodose PVC/PVDC/AL AIC n. 040836797
“150 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister monodose PVC/PVDC/AL AIC n. 040836809
“75 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister monodose PVC/PVDC/AL AIC n. 040836811
“75 mg compresse rivestite con film” 56X1 compresse in blister monodose PVC/PVDC/AL AIC n. 040836823
“150 mg compresse rivestite con film” 56X1 compresse in blister monodose PVC/PVDC/AL AIC n. 040836835
“300 mg compresse rivestite con film” 56X1 compresse in blister monodose PVC/PVDC/AL AIC n. 040836847
“300 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 040836850

“300 mg compresse rivestite con film” 250 compresse in flacone HDPE AIC n. 040836862

“150 mg compresse rivestite con film” 250 compresse in flacone HDPE AIC n. 040836874

“150 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 040836886

“75 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 040836898

“75 mg compresse rivestite con film” 250 compresse in flacone HDPE AIC n. 040836900

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Agosto 2012 Data del rinnovo più recente: 07 Gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO